

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014



N°

**Y a-t-il une place pour la phytothérapie dans la prévention des maladies
cardiovasculaires ?**

**THÈSE PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLOME D'ÉTAT**

Par Monsieur **Olivier Berthet**

Né le 27 avril 1988 à ANNECY, Haute Savoie (74)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE, **le 9 juillet 2014**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. KRIVOBOK Serge, Docteur en pharmacie, Maitre de conférences (Université Joseph Fourier)

Membres:

Mme DEMEILLIERS Christine, Maitre de conférences (Université Joseph Fourier)

M. MOINARD Christophe, Maitre de conférences (Université Paris Descartes)

Mme TARRICONE Camille, Docteur en pharmacie

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))
----------------	-------------------	---------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI :

Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 16/07/2014

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

Remerciements et dédicaces

A M. Krivobok, merci d'avoir accepté si gentiment de présider mon jury. Veuillez trouver dans ce travail toute ma gratitude, tout mon respect, ainsi qu'une marque d'intérêt pour la discipline que vous enseignez.

A Mme Demeilliers, je suis très reconnaissant de votre accompagnement ayant permis l'aboutissement de ce travail. Merci également de votre patience. Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et mon respect pour votre gentillesse, votre sens de la pédagogie et vos compétences.

A M. Moinard, merci d'avoir si gentiment accepté de juger mon travail. Veuillez trouver dans ce travail toute ma gratitude.

A Camille, je suis très reconnaissant pour tout ce que tu m'as apporté lors de mon passage à la pharmacie Delavenne. Je garde un très bon souvenir de tous les moments avec l'équipe dans laquelle vous avez eu la gentillesse de m'accueillir. Merci également d'avoir accepté si gentiment de faire partie de mon jury. Puisses-tu trouver dans ce travail une marque de respect, de reconnaissance et d'amitié.

Au Dr Eric Lorrain, Médecin et président de l'institut européen des substances végétales (IESV). Merci de m'avoir consacré du temps afin de pouvoir discuter de ce manuscrit. Veuillez y trouver une marque d'intérêt et de respect pour le travail que vous accomplissez.

Au Dr Vuthik Panh, Cardiologue au Centre Hospitalier Alpes Léman (74130 Contamine sur Arve). Merci d'avoir consacré du temps à la lecture de ce manuscrit. Veuillez y trouver une marque de respect pour le travail que vous accomplissez.

A mon père, j'aurai aimé que tu puisses lire ce travail. Pour tout ce qu'il m'a appris, ce travail lui est dédié.

A ma mère, je la remercie pour sa confiance et sa patience. Sans elle, tout aurait été plus compliqué pour moi. Pour le soutien et l'aide qu'elle m'a apporté pendant toutes ces

années, et quelle m'apportera par la suite, qu'elle soit assurée de toute ma tendresse et mon amour.

A ma sœur Audrey, son mari Clément et mon neveu Jules.

A ma sœur Valérie et son ami Eric.

A toute ma famille,

« C'est dans ses racines que l'on puise toute son énergie »

A mon amie Paméla, pour son aide, sa patience, son amour, et sa gentillesse, qu'elle soit assurée de tout mon amour et de tout mon soutien dans chacun de ses projets.

« Chaque être est doué d'un don qui lui permet d'être un soutien, une consolation ou une lumière pour les autres ; mais aussi d'une faille, d'une fêlure, d'une fragilité, qui réclame l'aide d'autrui. » (Frédéric Lenoir - L'âme du monde – 2012)

A mes amis,

« Chacun se dit ami [...] rien n'est plus commun que ce nom, rien n'est plus rare que la chose. » (Jean de La Fontaine - Paroles de Socrate - 1668.)

A l'A.E.P.G. et aux anciens membres du bureau « ToO MuCh » 2008/2009, merci pour ces années de faculté inoubliables à vos côtés.

A tous ceux que j'ai rencontré au sein de l'AGA RUMILLY, merci pour ce que vous m'avez appris, pour votre amitié, votre aide perpétuelle et votre soutien dans les moments plus difficiles.

« Quand tu donnes, tu perçois plus que tu ne donnes, car tu n'étais rien et tu deviens. »
(Antoine de Saint-Exupéry)

A l'équipe de la pharmacie DELAVENNE, merci de m'avoir accueilli dans votre équipe officinale pendant mes études, de m'avoir transmis vos connaissances et votre bonne humeur.

A Mme Gameau, merci de m'avoir accueilli dans votre officine pour mon stage de fin d'étude. Pour votre accompagnement et votre confiance, veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance.

« What is a weed? A plant whose virtues have not yet been discovered. »
*« Qu'est-ce donc qu'une mauvaise herbe, sinon une plante dont on n'a pas encore
découvert les vertus ? »*

Ralph Waldo Emerson (1803 – 1882)

Sommaire

Liste des figures.....	1
Liste des tableaux.....	2
Liste des abréviations	3
Introduction	5
1 Les maladies cardio-vasculaires : généralités.....	6
1.1 Epidémiologie.....	6
1.1.1 Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde....	6
1.1.2 Variations temporelles et prévisions	7
1.1.3 Impact sur le plan humain	8
1.1.4 Impacts sur les plans sociaux et économiques en France	9
1.2 Athérosclérose et maladies cardiovasculaires	10
1.2.1 L'athérosclérose.....	11
1.2.2 Les maladies cardiovasculaires résultants principalement de l'athérosclérose.	14
1.2.3 Les maladies cardiovasculaires ne résultant pas de l'athérosclérose	20
1.3 Les facteurs de risque cardiovasculaires	22
1.3.1 Les facteurs de risque modifiables/acquis majeurs.....	23
1.3.2 Les autres facteurs de risque modifiables/acquis	38
1.3.3 Les facteurs de risque modifiables/constitutionnels	39
1.3.4 Les « nouveaux » facteurs de risque	40
2 La phytothérapie à l'officine.....	44
2.1 Un peu d'histoire.....	44
2.2 Définitions	45
2.3 Réglementation	46
2.3.1 Un peu d'histoire	46
2.3.2 Le monopole actuel des plantes médicinales.....	47
2.3.3 Commercialisation des produits à base de plante.....	47
2.4 Les sources d'information pour le pharmacien.....	48
2.4.1 L'OMS au niveau international	48
2.4.2 Agence européenne du médicament (EMA) au niveau européen.....	49
2.4.3 La <i>European Scientific Cooperative on Phytotherapy</i> (ESCOP).....	49
2.4.4 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la Pharmacopée européenne et la Pharmacopée française	50
2.4.5 La commission E Allemande.....	50

2.4.6	L'Institut Européen des Substances Végétales (IESV)	51
2.4.7	European Food Safety Authority (EFSA)	51
2.4.8	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)	52
2.4.9	Synthèse	54
3	La phytothérapie dans la prévention des maladies cardiovasculaires	55
3.1	L'ail, <i>Allium sativum</i> L., famille des <i>Liliaceae</i>	56
3.1.1	Effets de l'ail sur la TA :	58
3.1.2	Effets sur le profil lipidique :	63
3.1.3	Effet sur la glycémie :	66
3.1.4	En pratique	69
3.2	Curcuma, <i>Curcuma longa</i> L., famille des <i>Zingiberaceae</i>	70
3.2.1	Intérêt chez le patient souffrant de DT2	71
3.3	Association Ail (<i>Allium sativum</i> L. <i>Liliaceae</i>) et Curcuma (<i>Curcuma longa</i> L. <i>Zingiberaceae</i>)	73
3.3.1	Propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiante	73
3.4	Olivier : <i>Olea europaea</i> L., famille des <i>Oleaceae</i>	77
3.4.1	Effets sur la TA	79
3.4.2	Effets sur la glycémie	82
3.4.3	En pratique	83
3.5	Aubépine, <i>Crataegus laevigata</i> DC. (syn. <i>C. oxyacantha</i> L.), <i>C. monogyna</i> Jacq., famille des <i>Rosaceae</i>	84
3.5.1	Effet chez le patient souffrant d'insuffisance cardiaque	87
3.5.2	En pratique	89
3.6	Autres plantes potentiellement intéressantes	90
3.6.1	Betterave, <i>Beta vulgaris</i> L., famille des <i>Amaranthaceae</i>	90
3.6.2	Plantes à flavonoïdes	91
3.7	Le soja, <i>Glycine max</i> Merrill, famille des <i>Fabaceae</i>	95
3.7.1	La lécithine de soja	95
3.7.2	Protéines et isoflavones de soja	99
3.8	Artichaut, <i>Cynara scolymus</i> L., famille des <i>Asteraceae</i>	103
3.9	Plantes riches en fibres et en mucilages	107
3.9.1	Ispaghul, <i>Plantago ovata</i> Forsk., famille des <i>Plantaginaceae</i>	107
3.9.2	Autres plantes riches en fibres et en mucilages	117
3.10	Fenugrec, <i>Trigonella foenum-graecum</i> L., famille des <i>Fabaceae</i>	119
3.10.1	Profil lipidique	121
3.10.2	Glycémie	122

4	Discussion	125
4.1	Hypertension artérielle	125
4.2	Dyslipidémies	127
4.3	Diabète.....	129
4.4	Synthèse	132
4.5	Sur la toile.....	133
	Annexes.....	134
	Bibliographie	141

Liste des figures

Figure 1 : Les dix principales causes de mortalité dans le monde estimé en millions (2011), d'après (1).	7
Figure 2 : Comparaison des principales causes de mortalité (2000-2011), d'après l'aide mémoire n°310, juillet 2013, OMS (1).....	7
Figure 3 : Mortalité proportionnelle en France (% des décès totaux, tous âges confondus) (2)	8
Figure 4 : Type de maladies invalidantes en France (3)	10
Figure 5 : Les trois tuniques d'une artère, d'après www.fedecardio.org	11
Figure 6 : Douleur angineuse, d'après (4).....	15
Figure 7 : Prévalence d'une atteinte athéroscléreuse asymptomatique en présence d'une localisation symptomatique (5)	19
Figure 8 : Tabac, mécanismes responsables de l'atteinte vasculaire, d'après Tabagisme et maladies vasculaire, EMC 2010 (6)	33
Figure 9 : Risque d'IDM en fonction du nombre de cigarette/jour, d'après (7)	34
Figure 10 : Les voies physiopathologiques proposées rendant compte des effets délétères de l'inflammation sur le système cardiovasculaire, d'après (8).....	41
Figure 11 : Mécanisme de la formation de triméthylamine-N-oxyde	42
Figure 12 : Place de la phytothérapie dans l'hypertension artérielle, d'après le module de formation « pathologie veineuse et artérielle » de l'IESV	126

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'IC, d'après (9).....	20
Tableau 2 : Classification de Fredrickson des hyperlipidémies, d'après (10).....	27
Tableau 3 : Les valeurs normales et souhaitables du bilan lipidique, d'après Le moniteur des pharmacies - n°2800 - cahier II - 3 octobre 2009	27
Tableau 4 : Objectifs de taux de LDL, d'après d'après Le moniteur des pharmacies - n°2800 - cahier II - 3 octobre 2009.....	28
Tableau 5 : IMC et tour de taille, d'après passeportsanté.net.....	35
Tableau 6 : Résultats de la méta analyse sur les données de PAS (11)	61
Tableau 7 : Résultats de la méta analyse sur les données de PAD (11)	61
Tableau 8 : Caractéristiques des études incluses, d'après (12).....	64
Tableau 9 : Résultats de la méta analyse, d'après (12).....	65
Tableau 10 : Caractéristiques des 8 études publiées, d'après (13)	111
Tableau 11 : Caractéristiques des études non publiées (13).....	112
Tableau 12 : Effet du psyllium par rapport au contrôle	114

Liste des abréviations

AG	Acide gras
AGMI	Acide gras mono-insaturé
AGPI	Acide gras polyinsaturé
AGS	Acide gras saturé
AGI	Acide gras insaturé
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC	Accident(s) vasculaire(s) cérébral (aux)
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CI	Contre(s) indication (s)
CO	Monoxyde de carbone
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
DYSL	Dyslipidémie (s)
ECR	Essai(s) contrôlé(s) randomisé(s)
EI	Effet(s) indésirable(s)
ESCAP	<i>European Scientific Cooperative on Phytotherapy</i>

HAS	Haute autorité de santé
HDL	Lipoprotéine de haute densité
HMPC	<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>
HTA	Hypertension artérielle
IDL	Lipoprotéine de densité intermédiaire
IDM	Infarctus du myocarde
IESV	Institut Européen des Substances Végétales
IM	Interaction(s) médicamenteuse(s)
LDL	Lipoprotéine de basse densité
MCV	Maladie cardiovasculaire
NO	Monoxyde d'azote
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PEC	Prise en charge
TA	Tension artérielle
VLVL	Lipoprotéine de très basse densité

Introduction

La régression des grandes pathologies infectieuses au milieu du XX^e siècle, sous l'effet conjoint du développement de la vaccination et de l'antibiothérapie, a dévoilé la place grandissante des maladies cardiovasculaires. Elles constituent de nos jours, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la première cause de décès au monde (1) et la deuxième cause de décès en France après les cancers (2).

On définit le risque cardiovasculaire comme la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un accident cardiovasculaire (14). Un certain nombre de facteurs sont à l'origine de ce risque et plus ils sont cumulés, plus la probabilité de développer un jour une maladie cardiovasculaire augmente. Il est important de faire connaître aux patients ces facteurs de risque auxquels ils peuvent être exposés afin qu'ils ne soient pas sous-estimés. Il est en outre possible de prendre des mesures pour réduire ceux sur lesquels on peut agir et ainsi éviter, limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardiovasculaire.

Depuis quelques années, les patients recherchent des approches complémentaires, telle que l'utilisation de substances naturelles, y compris dans le cas de pathologies métaboliques ou cardiovasculaires. Les scandales sanitaires comme celui du benfluorex ou les débats médiatiques autour des statines renforcent indéniablement ce constat. Face à cet engouement pour le « naturel » à l'officine, le pharmacien est de plus en plus sollicité pour ses conseils et doit être à même de disposer d'un maximum d'arguments pour répondre au plus près des besoins des patients. Il doit notamment veiller à la pertinence scientifique de ses conseils, et bien évidemment à la qualité et à la sécurité des produits qu'il référence.

Nous proposons, à travers ce travail, de répondre à la problématique suivante : « **La phytothérapie a-t-elle une place dans la prévention des maladies cardiovasculaires ?** »

Nous rappellerons, dans un premier temps, quelques généralités sur les maladies cardiovasculaires puis quelques généralités sur la phytothérapie. Enfin, nous étudierons, de manière non exhaustive, quelques exemples de plantes traditionnellement utilisées, afin de déterminer si leur efficacité et leur sécurité peuvent justifier leur application en clinique ou leur mention dans un conseil officinal.

1 Les maladies cardio-vasculaires : généralités

1.1 Épidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'épidémiologie consiste à étudier la fréquence et la répartition des maladies dans le temps et dans l'espace, ainsi que le rôle des facteurs qui déterminent cette fréquence et cette répartition au sein de populations humaines.

Dans ce chapitre, nous assimilerons les maladies cardiovasculaires (MCV) aux cardiopathies ischémiques et aux maladies cérébrovasculaires étant donné qu'elles représentent à elles deux environ 80% de la mortalité d'origine cardiovasculaire au niveau mondial (15).

1.1.1 Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde

De nos jours, les MCV sont - de loin - la première cause de mortalité au niveau mondial. En effet, les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) occupent les deux premières places du palmarès des dix principales causes de mortalité dans le monde en 2011.

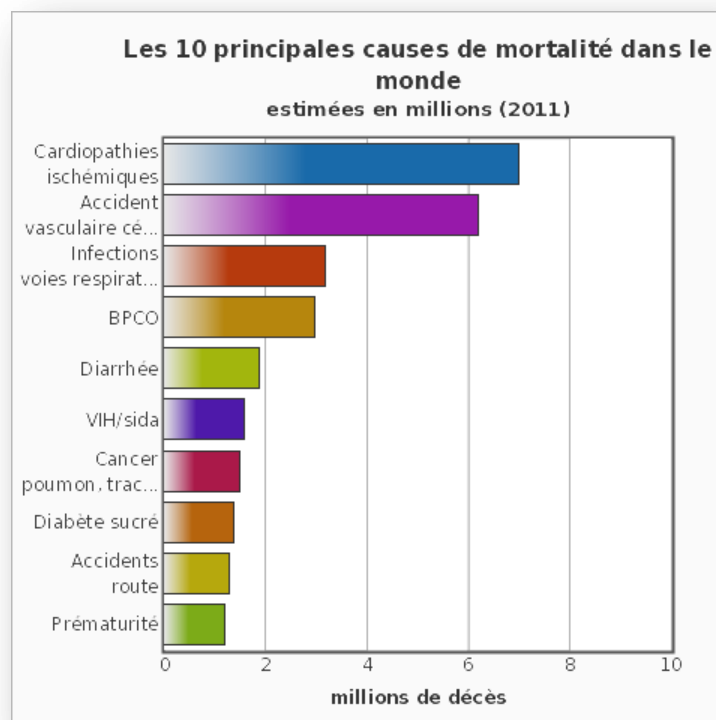


Figure 1 : Les dix principales causes de mortalité dans le monde estimé en millions (2011), d'après (1).

Les MCV ont fait près de 17 millions de morts en 2011, c'est-à-dire qu'elles ont représenté 3 décès sur 10. Là-dessus, 7 millions de personnes sont décédées de cardiopathies ischémiques et 6,2 millions de personnes sont décédées d'AVC (1).

1.1.2 Variations temporelles et prévisions

Les cardiopathies ischémiques et les AVC sont restés les deux principales causes de mortalité au cours de la décennie écoulée. Les MCV ont à elles seules tué près de 2 millions de personnes de plus en 2011 qu'en 2000.

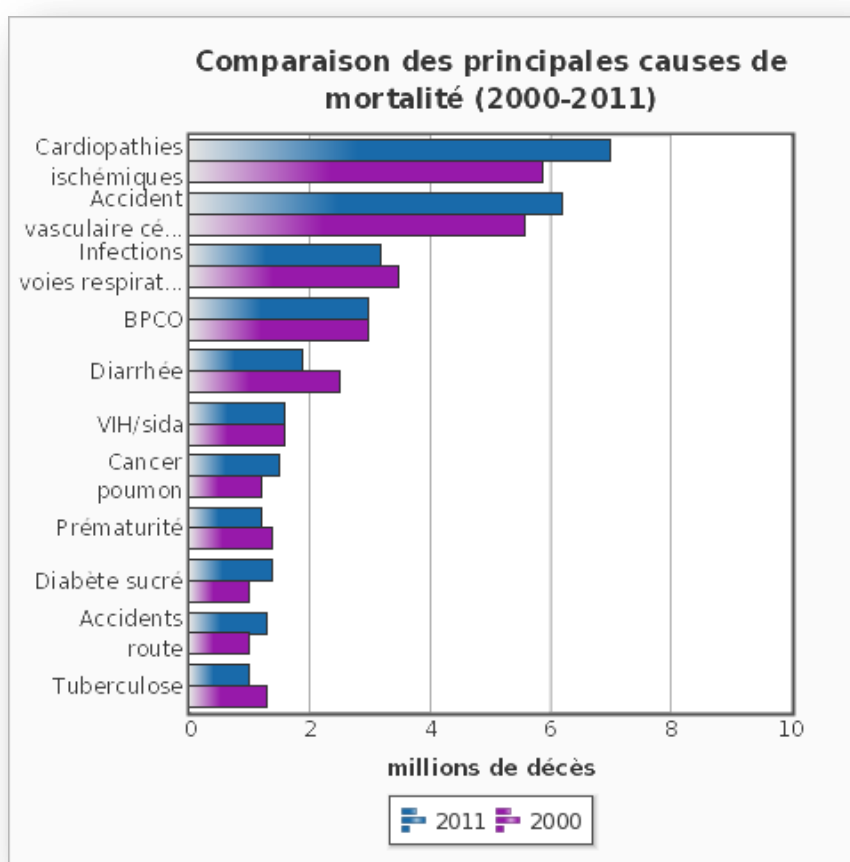


Figure 2 : Comparaison des principales causes de mortalité (2000-2011), d'après l'aide mémoire n°310, juillet 2013, OMS (1)

Selon les prévisions, les MCV devraient garder ce palmarès durant au minimum les deux prochaines décennies (16,17), et les décès liés aux MCV ainsi que la prévalence des principaux facteurs de risque cardiovasculaire seront en augmentation au niveau mondial entre 2010 et 2030 (18).

1.1.3 Impact sur le plan humain

La mortalité par maladie cardiovasculaire varie considérablement au niveau international, et à l'échelle nationale, selon les régions. Dès les années 1950, les statistiques nationales des causes de décès montraient d'importantes différences de mortalité d'origine coronaire entre les pays. Plus récemment, les résultats de grandes études nous montrent également des disparités à l'échelle internationale - étude internationale coordonnée par l'OMS, MONICA, pour *Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases* (19) - et nationale – étude MONICA-France et étude françaises MONA LISA (20).

1.1.3.1 A l'échelle internationale

Dans le monde, l'incidence des MCV est plus élevée en Amérique du Nord et dans le Nord de l'Europe (Scandinavie, Irlande ou Ecosse, par exemple). Elle est beaucoup plus faible en zone méditerranéenne (Espagne ou Crète par exemple), dans les pays asiatiques, et d'une manière générale dans le tiers monde. Une des principales causes de cette disparité est la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, comme l'a montré plusieurs études.

1.1.3.2 A l'échelle nationale

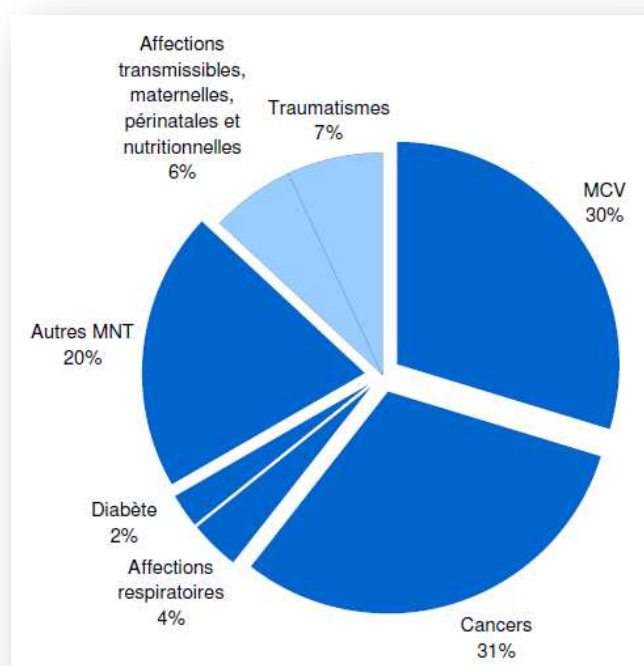


Figure 3 : Mortalité proportionnelle en France (% des décès totaux, tous âges confondus) (2)

En France, les MCV sont devenues la 2ème cause de décès après les cancers en 2004, grâce à l'amélioration des modalités de prise en charge et de traitement. Néanmoins, encore 30% de la mortalité des français est imputable aux IDM et aux AVC principalement.

Le nombre d'IDM est estimé entre 110,000 et 120,000 par an et celui des AVC à 130,000 (21).

NB : Existe-t-il un paradoxe français ?

Si l'idée d'un paradoxe spécifique français (« french paradox ») est remise en question actuellement, il n'en demeure pas moins que l'incidence des maladies coronaires semble suivre globalement un gradient nord/sud. Il est observable autant au niveau international que national.

En France, au niveau régional, on dénote de grandes variabilités de mortalité (22). La Bretagne, la Basse et Haute Normandie, ainsi que les régions du nord (Nord-Pas-de-Calais, Picardie) et de l'est de la France (Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne) connaissent une nette surmortalité par cardiopathies ischémiques. Néanmoins, pour les AVC, les régions en situation de surmortalité sont plus dispersées : la Bretagne, le Nord-Pas-de-Calais, l'Alsace, la Lorraine et la Corse.

1.1.4 Impacts sur les plans sociaux et économiques en France

Outre leur impact sur la mortalité, les MCV sont aussi à l'origine de séquelles fonctionnelles sévères : paralysie, troubles sensitifs, troubles du langage, etc., dans le cas des AVC ; apparition d'une insuffisance cardiaque, de troubles du rythme, etc., dans le cas d'un IDM. Certaines de ces séquelles fonctionnelles provoquent des incapacités avec des conséquences multiples sur le plan humain, social et économique. Selon l'assurance maladie, en 2010, 13% des français sont traités pour maladie ou risque cardiovasculaire, soit un coût de 28,7 milliards d'euros par an soit 17% de ses dépenses totales (23).

On estime que les pathologies invalidantes représentent annuellement en France 279.000 nouveaux cas. Les MCV en sont le second pourvoyeur en nombre après les tumeurs, représentant annuellement 75.000 nouveaux cas (3).

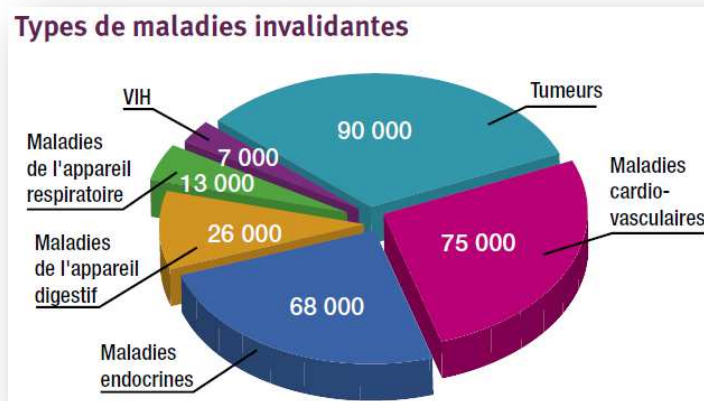


Figure 4 : Type de maladies invalidantes en France (3)

Au total, les MCV sont un problème majeur à la fois pour la santé des êtres humains, les finances des pouvoirs publics et les budgets des malades et de leurs familles. Avec l'accroissement de la part des personnes âgées dans la population, l'explosion de l'obésité et du DT2, et le nouveau style de vie adopté par les jeunes générations (sédentarité accrue, mauvaise alimentation, tabagisme, consommation d'alcool), ce problème risque de se renforcer dans les années à venir. Problème de santé publique d'aujourd'hui et de demain, les MCV méritent l'intérêt qu'elles suscitent auprès du monde de la santé.

1.2 Athérosclérose et maladies cardiovasculaires

Les MCV constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins.

On distingue (15,18) **les MCV principalement due à l'athérosclérose :**

- les cardiopathies ischémiques touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque ;
- les maladies cérébrovasculaires touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau ;
- les artériopathies périphériques touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes ;
- Les pathologies de l'aorte (anévrismes et dissections aortiques) ;

des autres MCV :

- les cardiopathies rhumatismales affectant le muscle et les valves cardiaques ;

- les malformations cardiaques congénitales ;
- les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires ;
- tumeurs du cœur, tumeurs vasculaires du cerveau, cardiomyopathies, maladies valvulaires cardiaques, péricardites, etc.

1.2.1 L'athérosclérose

1.2.1.1 Définition de l'OMS (1957)

L'athérosclérose est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de moyen et gros calibre par accumulation segmentaire de lipides et de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media » (24).

1.2.1.2 Structure de la paroi artérielle normale

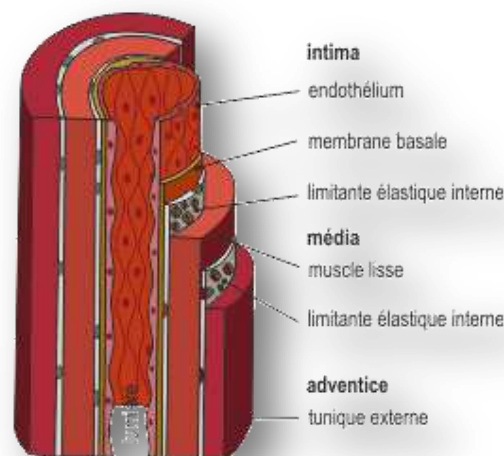


Figure 5 : Les trois tuniques d'une artère, d'après www.fedecardio.org

Comme tous les vaisseaux de la macrocirculation, la paroi artérielle est organisée en trois tuniques concentriques avec, de l'extérieur vers l'intérieur :

- l'adventice ou tunique externe ;
- la média ou tunique moyenne, responsable de l'essentiel de l'épaisseur de la paroi artérielle à l'état normal ;
- l'intima ou tunique interne.

L'intima est la tunique la plus interne et la plus fine et c'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose. Elle sépare la média du sang circulant. Elle est constituée notamment :

- d'une couche unique de cellules endothéliales, imbriquées les unes dans les autres et formant une couverture assurant une perméabilité sélective, en particulier aux lipoprotéines ;
- d'une couche de tissu conjonctif fibro-élastique formant la couche sous-endothéliale – c'est là que se forme la plaque d'athérome (25,26).

1.2.1.3 Physiopathologie

Historiquement, plusieurs théories se sont succédées voire opposées pour expliquer l'athérogenèse. La théorie d'incrustation (Von Rokitsky - 1852) proposait que la plaque résultait d'un dépôt excessif de produits dérivés du sang, principalement de la fibrine. La théorie inflammatoire (Virchow – années 1860) proposait que la plaque était secondaire à une irritation de la paroi vasculaire. Enfin, la théorie de l'imbibition (Ignatowski – 1908) dont dérive l'actuelle théorie lipidique, est née à la suite d'expérimentations qui montra chez le lapin la relation entre un régime carné et la survenue de l'athérosclérose. Et c'est en 1913 qu'Anitschow et Chalatov ont montré la responsabilité du cholestérol dans la survenue de l'athérosclérose, émettant l'hypothèse que la formation de l'athérome est le résultat d'une accumulation lipidique dans la paroi artérielle.

Durant près d'un siècle, la théorie lipidique a largement été mise en avant, occultant un peu les autres théories. Actuellement, les hypothèses physio-pathogéniques incluent ces trois théories. De nombreux liens ont d'ailleurs été tissés entre chacune d'entre elles, montrant ainsi la très grande intrication des événements. L'athérosclérose est ainsi considérée comme une réponse active de la paroi du vaisseau (en particulier l'intima) à des agressions mécaniques, chimiques, ou infectieuses (25,26).

On peut diviser l'évolution de la plaque athéroscléreuse en différentes étapes (25,26):

1. **Pénétration et accumulation des low density lipoprotein (LDL) au niveau de l'intima, puis oxydation de ces dernières.** Dans les zones artérielles où le flux laminaire est perturbé (au niveau des bifurcations, des courbures et de l'origine des branches artérielles), la diminution des forces de cisaillement augmente la perméabilité de l'endothélium et facilite l'infiltration des LDL dans l'espace sous-endothélial, entraîne une activation endothéliale qui va réguler positivement l'expression des gènes codant pour le récepteur des LDL, et va induire un stress oxydatif, *via* les espèces réactives de l'oxygène, responsable de l'oxydation des AGPI, composants essentiels des phospholipides et des esters de cholestérol dans les particules LDL ;
2. **Activation des cellules endothéliales, avec pénétration des monocytes au niveau de l'intima.** Les LDL oxydés induisent l'expression de molécule d'adhésion par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sur le site de la lésion ;
3. **Formation des cellules spumeuses à partir des macrophages et des cellules musculaires lisses, à l'origine des stries lipidiques.** Les monocytes se différencient en macrophages qui ont un rôle d'épuration du cholestérol. Ils se surchargent en cholestérol et se transforment en cellules spumeuses qui vont s'accumuler dans la paroi artérielle pour former les stries graisseuses caractéristiques des lésions précoces de l'athérosclérose. La majorité des cellules spumeuses retrouvées dans les lésions athéroscléreuses proviennent des macrophages, mais les cellules musculaires lisses peuvent également se surcharger en lipides provenant de la captation des LDL modifiées (et/ou oxydées) par l'intermédiaire des récepteurs *scavengers*. Dans les lésions précoces (stries lipidiques), les lipides sont essentiellement intracellulaires puisqu'ils sont stockés par les macrophages. Puis, dans les lésions avancées, lorsque la capacité épuratrice de ces cellules est dépassée, les lipides se regroupent au centre de la plaque pour former un amas appelé cœur lipidique composé de cholestérol et d'esters de cholestérol, mais également de débris cellulaires ;
4. **Prolifération des cellules musculaires lisses (CML) et migration de ces CML de la media vers l'intima, à l'origine de la chape fibreuse.** On observe un

changement de phénotype des cellules musculaires lisses qui passent d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire. Leur synthèse de matrice extracellulaire va permettre la formation d'une chape fibreuse qui va recouvrir le cœur lipidique de la plaque ;

5. Evolution de la plaque. La plaque se développe longtemps sans altérer le calibre vasculaire, car le vaisseau s'adapte par un élargissement compensatoire appelé remodelage vasculaire excentrique. Lorsque la masse intimale excède 40 % de la surface totale de la paroi, le remodelage de la paroi n'est plus suffisant pour contenir la plaque. Son développement se fait alors au détriment de la lumière artérielle et conduit à une sténose progressive. Cependant, les manifestations cliniques graves de la maladie athéromateuse sont peu en rapport avec la taille de la plaque mais sont essentiellement dues à son instabilité qui augmente les risques de thrombose. Il est largement admis que l'évènement initial entraînant la formation d'un thrombus au niveau d'une plaque athéroscléreuse est la rupture (60% des cas) ou l'érosion (40% des cas) de la plaque, abolissant l'interface endothéliale et mettant en contact le matériel thrombogène contenu dans la plaque et le sang circulant. Le thrombus formé peut, entraîner une occlusion partielle ou complète de la lumière artérielle, se morceler ou migrer dans un autre territoire artériel, ou être incorporé à la plaque par un processus de cicatrisation qui participe de nouveau à la croissance de la plaque.

1.2.2 Les maladies cardiovasculaires résultants principalement de l'athérosclérose

1.2.2.1 Les cardiopathies ischémiques

Les cardiopathies ischémiques, ou maladies coronariennes, recouvrent, un ensemble de troubles dus à l'insuffisance des apports en oxygène au myocarde du fait du développement et des complications de l'athérosclérose au niveau d'une ou plusieurs artères coronaires irrigant le cœur (dans la majorité des cas). L'occlusion de ces artères peut être plus ou moins complète et plus ou moins brutale. Le défaut d'apport en oxygène qui en résulte peut entraîner des lésions du myocarde de gravité variable, de l'ischémie à la nécrose myocardique. Cliniquement, ces lésions se traduisent par différents syndromes, de l'angor stable, au syndrome coronaire

aigu sans sus décalage du segment ST et, en cas de nécrose, à l'infarctus du myocarde (IDM). La souffrance myocardique peut aussi provoquer des troubles graves du rythme cardiaque et être responsable de mort subite coronaire. En outre, les lésions du myocarde peuvent être responsables d'une insuffisance cardiaque, aiguë ou chronique (27).

1.2.2.2 L'angor stable

L'angor ou angine de poitrine, désigne une douleur thoracique témoignant d'un déséquilibre entre les apports et la consommation en oxygène du myocarde (ischémie transitoire). L'angine de poitrine est donc un symptôme témoin d'une maladie du cœur.

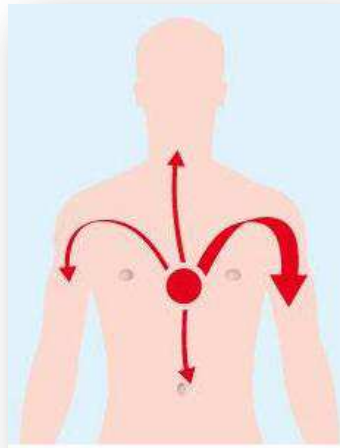


Figure 6 : Douleur angineuse, d'après (4)

Dans sa forme typique, l'angor stable se caractérise par l'apparition, en général à l'effort, d'une douleur rétrosternale en barre, à type de striction ou de brûlures, de pesanteur, parfois de blocage respiratoire. La douleur peut présenter des irradiations ascendantes dans la mâchoire inférieure et les membres supérieurs. La douleur cède habituellement en quelques minutes. Elle est en général soulagée par la prise de trinitrine sublinguale. Fréquemment, la douleur peut être atypique, et toute douleur thoracique doit être considérée comme suspecte, surtout si elle survient à l'effort. Parfois, seule une irradiation est présente (mâchoire ou épaule gauche), mais sa survenue à l'effort doit attirer l'attention. Enfin, une simple dyspnée ou blockpnée d'effort peut traduire une insuffisance coronaire débutante. Dans 90 % des cas, c'est l'athérosclérose qui provoque l'angine de poitrine. Le cœur n'est plus suffisamment irrigué puisque le calibre des artères qui l'alimentent

(les artères coronaires) est rétréci par des dépôts graisseux (athérome). À partir de 50 à 70% de réduction du diamètre, l'ischémie intermittente apparaît, généralement à l'effort (angor d'effort ou angor stable). Au delà de 90%, elle peut exister même au repos (angor de repos). Plus rarement, d'autres maladies peuvent provoquer une angine de poitrine : les lésions des valves cardiaques, le retentissement sur le cœur d'une hypertension artérielle sévère, ou une myocardiopathie.

Les complications de l'angor stable sont : un syndrome coronarien aigu ST- (ou angor instable), un syndrome coronarien aigu ST+ (ou IDM), des troubles du rythme, une ischémie chronique entraînant une insuffisance cardiaque, la mort subite (4,9,14,25).

1.2.2.3 Les syndromes coronariens aigus

Les syndromes coronariens aigus (SCA) représentent un continuum de situation clinique secondaire à une ischémie myocardique aiguë s'étendant du SCA sans sus-décalage du segment ST (angor instable), secondaire à une occlusion coronaire incomplète, au SCA avec sus-décalage du segment ST (infarctus transmural du myocarde) secondaire à une occlusion coronaire complète.

Le phénomène physiopathologique commun est représenté par la rupture ou l'érosion de la plaque d'athérome coronaire, responsable d'une thrombose, et plus ou moins associé à des phénomènes d'embolisation distale. La présentation clinique dépend de la durée de l'occlusion coronaire.

Le SCA sans sus-décalage du segment ST se caractérise dans sa forme typique par une douleur rétrosternale constrictive, intermittente, intense, irradiant vers les mâchoires et les vaisseaux du cou, survenant le plus souvent au repos. Une irradiation vers le membre supérieur gauche est possible. Les présentations atypiques sont les plus fréquentes. Son diagnostic précoce permet d'éviter l'évolution vers le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST (SCA ST+), ou infarctus du myocarde transmural.

Le SCA avec sus-décalage du segment ST (IDM) correspond à une nécrose ischémique d'une région myocardique en rapport avec une occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire. Il se manifeste cliniquement par une douleur rétrosternale prolongée (> 20 à 30 minutes) constrictive, intense, irradiant vers les mâchoires et les vaisseaux du cou, survenant le plus souvent au repos (9,25,28).

1.2.2.4 Les accidents vasculaires cérébraux

Les AVC recouvrent un ensemble de syndromes se manifestant par l'apparition brutale d'un déficit neurologique dû à des lésions cérébrales d'origine vasculaire (14,25,27).

Un AVC se produit lorsqu'une partie du cerveau est brusquement privée de sang. Il en existe deux catégories : ischémique et hémorragique.

Les AVC ischémiques ou infarctus cérébraux, représentent 85 % des AVC. Trois étiologies prédominent largement : l'athérosclérose, les maladies des petites artères cérébrales et les cardiopathies emboligènes expliquent ensemble deux tiers des cas environ. Les pathologies de l'hémostase et artériopathies sont en cause dans 5 % des cas et 20 à 40 % des infarctus cérébraux restent d'origine indéterminée. Par conséquent, même si elle n'a pas la place prépondérante qu'elle occupe dans l'IDM, l'athérosclérose et selon toute vraisemblance la première cause d'infarctus cérébral.

NB : Les accidents ischémiques transitoires (AIT) sont des accidents vasculaires d'origine ischémique caractérisés par la régression précoce et complète des déficits neurologiques ainsi que par l'absence d'image d'infarctus cérébral. L'urgence et la nécessité d'une prise en charge adaptée sont identiques à l'AVC car le risque de faire un nouvel AIT ou AVC dans les 24 heures est élevé.

Les AVC hémorragiques sont moins fréquents (15%). L'arrêt de la circulation du sang est dû à la rupture d'une artère du cerveau. La cause principale des AVC hémorragiques est une TA élevée mais dans certains cas, la rupture peut survenir sur une anomalie préexistante de l'artère (anévrisme, malformation artérioveineuse).

Les symptômes permettant d'identifier un AIT ou un AVC sont :

- un engourdissement du visage : impossibilité de sourire, la lèvre est tombante d'un côté ;
- une perte de force ou un engourdissement du membre supérieur (impossibilité de lever le bras) ;
- un trouble de la parole : difficulté à parler ou à répéter une phrase ;
- une difficulté à comprendre son interlocuteur ;
- un engourdissement ou une faiblesse de la jambe ;

- une perte soudaine de l'équilibre : instabilité en marchant, comme en cas d'ivresse ;
- un mal de tête intense, brutal et inhabituel ;
- un problème de vision, même temporaire : perte de la vue d'un œil ou vision double.

Les AVC laissent souvent des séquelles de gravité variable, allant d'une récupération totale à une perte d'autonomie importante. Tout dépend de son type, de sa localisation et de l'étendue des lésions. La rapidité de la prise en charge médicale et la rééducation sont aussi très importantes. La principale complication est la survenue d'un nouvel AVC.

Les séquelles d'un accident vasculaire cérébral peuvent être multiples comme :

- une paralysie ou une faiblesse d'un côté du corps ;
- des problèmes de vision ;
- des troubles de la parole, de l'écriture ou de la compréhension orale ;
- une incapacité à reconnaître ou à utiliser des objets familiers ;
- une fatigue ;
- une dépression ;
- une difficulté à apprendre et à mémoriser une information nouvelle ;
- une épilepsie ;
- une démence.

1.2.2.5 Les maladies artérielles périphériques

Le terme de maladie artérielle périphérique fait référence aux maladies vasculaires qui touchent les artères. Ces artériopathies surviennent plus fréquemment dans les jambes (artériopathie oblitérante des membres inférieurs [AOMI]), mais peut aussi toucher d'autres artères qui acheminent le sang hors du cœur. Cela comprend les artères qui vont jusqu'à l'aorte, le cerveau, les bras, les reins et l'estomac. L'athérosclérose est de loin l'étiologie la plus fréquente. Elle est plus rarement d'origine dysplasique, inflammatoire ou congénitale.

Pathologie fréquente, l'AOMI en elle-même compromet peu le pronostic vital, mais elle est par contre souvent le témoin d'une atteinte athéroscléreuse d'autres territoires, notamment au niveau coronaire et cérébral, qui eux, peuvent rapidement

compromettre le pronostic. Un patient ayant une AOMI asymptomatique a un risque de mortalité cardiovasculaire de 18 à 30 % à 5 ans (9).

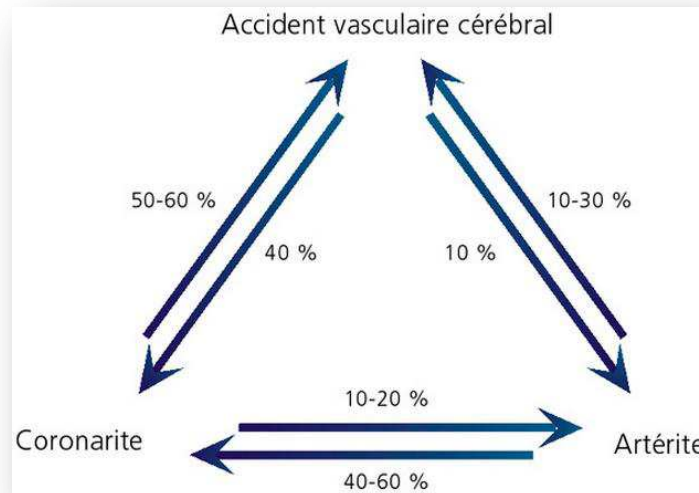


Figure 7 : Prévalence d'une atteinte athéroscléreuse asymptomatique en présence d'une localisation symptomatique (5)

Les premiers signes sont des douleurs vives ou crampes dans les mollets à la marche qui peuvent survenir même au repos car les artères des membres inférieurs s'obstruent progressivement. Généralement, une sténose artérielle d'au moins 70 % est nécessaire pour entraîner une symptomatologie (de type claudication), mais des sténoses moindres mais longues (dans la durée) peuvent entraîner une symptomatologie analogue. Au niveau des facteurs de risque, l'intoxication tabagique et le diabète y sont plus fréquemment associés que l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie (14,25).

1.2.2.6 L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) traduit l'incapacité du cœur à faire face aux besoins hémodynamiques de l'organisme, tout d'abord à l'effort, puis au repos. Elle peut concerner :

- le cœur gauche = insuffisance ventriculaire gauche ou IC gauche ;
- le cœur droit = insuffisance ventriculaire droite ou IC droite.

Elle peut revêtir différentes formes (dysfonction systolique, dysfonction diastolique, IC à haut débit) et elle peut être aigüe (choc cardiaque, collapsus) mais aussi

chronique (la plus fréquente). Les causes sont multiples mais en termes de fréquence, les principales sont :

- une atteinte des artères coronaires avec infarctus responsable d'une perte plus ou moins importante du potentiel de contraction ;
- une hypertension artérielle, obstacle à l'éjection du sang du ventricule gauche.

L'IC chronique associe des symptômes d'IC (dyspnée, asthénie), des signes de rétention hydrosodée (congestion pulmonaire, œdèmes des membres inférieurs) et des signes objectifs d'anomalie structurelle cardiaque ou fonctionnelle.

Deux classifications sont couramment utilisées pour évaluer la sévérité de l'IC et guider la stratégie thérapeutique : l'une est basée sur les symptômes et la capacité à l'exercice (stades I à IV, classification fonctionnelle de la *New York Heart Association*) ; l'autre repose sur la dysfonction cardiaque et les symptômes (stades A à D).

Stade d'IC selon l'atteinte structurelle du muscle cardiaque		Sévérité selon les symptômes et l'activité physique (NYHA)	
Stade A	Risque élevé d'IC Pas de dysfonction cardiaque, pas de symptôme	Stade I	Pas de limitation des activités physiques ni de dyspnée lors des activités de la vie courante
Stade B	Dysfonction cardiaque sans symptôme fonctionnel ni signe clinique, à risque élevé de développement d'IC	Stade II	Limitation modérée des activités physiques, gêne lors des activités importantes, pas de gêne au repos
Stade C	IC symptomatique associée à une dysfonction cardiaque	Stade III	Limitation franche des activités physiques, gêne lors des activités même modérées de la vie courante, sans gêne de repos
Stade D	Cardiopathie évoluée, symptômes d'IC au repos malgré un traitement maximal	Stade IV	Incapacité de réaliser la plupart des activités de la vie courante sans gêne, gêne au repos

Tableau 1 : Classification de l'IC, d'après (9)

1.2.3 Les maladies cardiovasculaires ne résultant pas de l'athérosclérose

1.2.3.1 Cardiopathie rhumatismale

Une cardiopathie rhumatismale est une atteinte des valves et du muscle cardiaques résultant de l'inflammation et des lésions cicatricielles laissées par un rhumatisme articulaire aigu. Cette pathologie est causée par une bactérie streptocoque, et commence habituellement par une angine ou une amygdalite chez l'enfant. Elle touche surtout les enfants des pays en voie de développement, en particulier dans

les situations de pauvreté généralisée. Au niveau mondial, près de 2% des décès par MCV sont liés au rhumatisme articulaire aigu (15).

1.2.3.2 Cardiopathie congénitale

Une cardiopathie congénitale se caractérise par des malformations de la structure du cœur présentes à la naissance. Elles sont extrêmement diverses, allant de la simple anomalie bénigne permettant la croissance de l'enfant sans aucun problème, jusqu'à la malformation grave, incompatible avec la survie du nouveau-né. Elles peuvent être causées par : la consanguinité, une infection maternelle par le virus de la rubéole (syndrome de rubéole congénitale), l'usage maternel d'alcool et de certains médicaments, ou encore une dénutrition maternelle (carence en acide folique). Néanmoins dans beaucoup de cas, la cause reste inconnue (15).

1.2.3.3 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

La thrombose veineuse profonde, encore appelée phlébo-thrombose ou phlébite, correspond à l'obstruction aiguë du réseau veineux profond par un thrombus. La thrombose veineuse profonde et sa conséquence éventuelle, l'embolie pulmonaire, constituent une seule et même entité : la maladie thromboembolique veino-pulmonaire. La localisation préférentielle des phlébites profondes se situe dans les membres inférieurs (jambes, cuisses, plis de l'aîne).

La « triade de Virchow » énonce les 3 conditions nécessaires à la formation d'une thrombose veineuse profonde :

- une stase veineuse, favorisée par l'immobilisation, une IC, etc. ;
- une altération des parois veineuse (traumatismes locaux, cathéter, etc.) ;
- des anomalies biologiques (excès de thrombine, hyperadhésivité plaquettaire, diminution de l'activité antithrombine III, diminution de l'activité fibrinolytique).

La formation d'un caillot sanguin (thrombus) à l'intérieur d'une veine profonde a deux conséquences :

- l'interruption du courant sanguin de retour avec apparition d'une stase veineuse (syndrome obstructif) ;
- une réaction inflammatoire des tissus de voisinage.

Le thrombus peut :

- se dissoudre (phénomène favorisé par le traitement anticoagulant) ;
- évoluer sur place vers la fibrose (oblitération veineuse définitive) ;
- se détacher et migrer vers les poumons par voie veineuse : phénomène de l'embolie pulmonaire.

L'embolie peut compliquer une phlébite caractérisée ou représenter la première et la seule manifestation clinique de la thrombose veineuse, dans un cas sur deux (9,27).

1.2.3.4 Les autres maladies cardiovasculaires

Les autres MCV comme les pathologies au niveau du muscle cardiaque (cardiomyopathies par exemple), des pathologies au niveau du système de conduction électrique cardiaque (arythmies cardiaques par exemple) ou encore des pathologies valvulaires sont moins communes que les IDM et les AVC (15).

1.3 Les facteurs de risque cardiovasculaires

D'une manière générale, le concept de risque est au cœur de la démarche épidémiologique. La notion de facteur de risque d'une pathologie, provient du fait qu'il n'est pas possible de définir une cause unique responsable de sa survenue. Théoriquement, un facteur de risque doit répondre à trois critères (18,26) :

- forte prévalence dans de nombreuses populations ;
- impact significatif et indépendant sur le risque de survenue de la pathologie ;
- son traitement ou son contrôle induit une réduction du risque.

Plus de 300 facteurs de risque ont été associés à la maladie coronarienne et aux AVC (18). Néanmoins on peut retenir que seul un petit nombre répond aux caractéristiques définies ci-dessus. On peut les classer en trois groupes :

- certains sont modifiables/acquis c'est à dire qu'ils peuvent être évités, traités ou contrôlés ;
- d'autres sont non modifiables/constitutionnels c'est-à-dire que l'on ne peut intervenir d'aucune manière. Nous ne ferons que les citer ;

- finalement, d'autres peuvent être classés comme « nouveaux » car on ne connaît pas encore toutes leurs implications mais ils semblent favoriser la pathologie athéroscléreuse. Nous citerons quelques exemples.

1.3.1 Les facteurs de risque modifiables/acquis majeurs

Environ 75% des MCV peuvent être attribuées aux facteurs de risque majeurs (18).

1.3.1.1 Hypertension artérielle

Facteur de risque majeur d'IDM (majoration du risque d'un facteur 2,5) et le plus important facteur de risque d'AVC ischémique

Définition et diagnostic (9,29)

La tension artérielle (TA) est la force que le courant sanguin exerce sur les parois des artères. Elle oscille au rythme de la pulsation cardiaque entre une valeur basse diastolique et une valeur haute systolique correspondant respectivement au remplissage et à la contraction du ventricule gauche cardiaque.

La TA normale d'un adulte est établie à 120 mmHg de PAS et à 80 mmHg de PAD. L'hypertension artérielle est définie de façon consensuelle par une PAS \geq 140 mmHg et/ou une PAD \geq 90 mmHg, valeurs mesurées par le médecin et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois.

L'hypertension artérielle cause parfois les symptômes suivants : maux de tête, essoufflement, étourdissement, douleur thoracique, palpitations cardiaques et saignements de nez. Toutefois, la plupart des personnes souffrant d'hypertension artérielle ne ressentent aucun symptôme.

Epidémiologie

Dans le monde, plus d'un adulte sur trois souffre d'hypertension artérielle, un état pathologique à l'origine de la moitié environ des décès dus aux AVC et aux cardiopathies.

En France, selon les données de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) de 2006, 31% des adultes sont hypertendus, près de 20% des hypertendus connus ne sont pas traités, et lorsqu'ils le sont, seul un patient sur deux est équilibré (30).

Hypertension artérielle et maladie cardiovasculaire

L'hypertension artérielle est responsable d'anomalies structurales et fonctionnelles artérielles, conséquences entre autres du stress oxydatif et d'une dysfonction endothéliale, expliquée par l'augmentation chronique des contraintes mécaniques. La relation linéaire entre la PAS et la PAD et les MCV est retrouvée dans toutes les études épidémiologiques : le risque vasculaire augmente avec les chiffres de TA sans valeur seuil. Autrement dit, les niveaux de PAD et de PAS sont corrélés de manière continue au risque individuel d'avoir un IDM ou un AVC. Cependant, la relation avec les AVC est plus forte : à l'âge de 50 ans, un doublement du risque d'AVC est obtenu avec une variation de 14mmHg tandis qu'il faut une variation de 20mmHg pour doubler le risque d'IDM (26,31,32). Ces données montrent que la définition actuelle des personnes hypertendues est purement arbitraire et ne repose sur aucun argument biologique ou de santé publique. Cette définition a d'ailleurs évolué au cours du temps, passant d'un seuil en systole et diastole respectivement de 160 et 95 mm de mercure dans les années 1960 à 140 et 90 mm de mercure actuellement (31).

Objectifs de prise en charge

Tous les patients atteints d'hypertension artérielle doivent être pris en charge. L'objectif de la prise en charge consiste à la réduction, à long terme, de la morbidité cardiovasculaire grâce au maintien de la TA chez un patient :

- sans pathologie ni ATCD < 140/90 mmHg, voire même des valeurs plus basses si tolérées ;
- diabétiques à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé (= ayant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire) ainsi que ceux présentant des pathologies associées comme l'insuffisance rénale ou des ATCD comme un IDM ou un AVC < 130/80 mmHg.

Approche non pharmacologique : les mesures hygiéno-diététiques

Lorsqu'une hypertension artérielle est suspectée, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques ayant montré un bénéfice sur le contrôle de la TA est recommandée. Ces mesures d'hygiène de vie appropriée devraient idéalement être instituées chez toute la population, même ceux ayant une PA normale ou normale haute sans facteur de risque associés, car des habitudes alimentaires saines

devraient toujours être encouragées. Leur but est de diminuer la PA, de contrôler d'autres facteurs de risque ou pathologies, et de minimiser le nombre et la dose de médicaments qu'il faudra utiliser le cas échéant. Les mesures largement admises pour réduire la TA est donc le risque d'athérosclérose sont (31) :

1. Arrêt du tabac : À court terme, le tabagisme a une influence directe sur la TA : chaque cigarette fumée s'accompagne de modifications vasomotrices aiguës (augmentation tensionnelle pendant 20 à 40 min et augmentation du pouls de l'ordre de 40% environ) liées à l'action de la nicotine qui stimule la sécrétion de catécholamines. Le tabagisme est également à long terme un facteur d'hypertension artérielle : il entraîne en effet une rigidité artérielle responsable de l'élévation de la pression artérielle (PA).

2. Réduction pondérale / stabilisation du poids : Toute personne présentant un excès pondéral devrait essayer de perdre du poids en se fixant un objectif réaliste tenant compte de ses caractéristiques. Comme le poids corporel augmente progressivement à l'âge moyen (0,5 - 1,5 kg/an), une stabilisation du poids peut être considérée comme un objectif intéressant à moyen et long terme.

3. Réduction de la consommation en alcool : La relation entre consommation d'alcool et prévalence de l'hypertension artérielle apparaît linéaire. Chez les personnes hypertendues, la recommandation est d'arrêter toute consommation d'alcool. De plus, l'alcool réduit l'efficacité des antihypertenseurs.

4. Exercice physique : La recommandation est d'avoir une activité physique le plus souvent possible (quotidienne dans la mesure du possible), d'intensité modérée (à la moitié des capacités maximales) pendant au moins 30 min. Il est à savoir que le manque d'entraînement physique est aussi un facteur de risque indépendant des autres facteurs de risque d'athérosclérose, en plus d'aggraver les valeurs de TA. Ainsi, l'exercice physique a d'autres effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire et métabolique : diminution du poids corporel, de la masse grasse, du tour de taille, augmentation de la sensibilité à l'insuline et du taux de HDL.

5. Restriction sodée et apport de potassium : Il est important de prendre en compte à la fois l'apport en Na⁺ et l'apport en K⁺ dans le contexte du profil alimentaire global. En effet, selon le mode d'alimentation (alimentation naturelle riche en K⁺ et pauvre en Na⁺, alimentation industrielle faible en K⁺ et riche en Na⁺), le rapport Na⁺/ K⁺ peut varier d'un facteur 50 d'un individu à l'autre, d'où l'intérêt de situer chaque personne quant à ses apports habituels en Na⁺ et K⁺. Une consultation spécialisée permettra au patient de savoir à quoi s'en tenir (nutritionniste, diététicien).

NB : L'apport quotidien recommandé de sel est fixé :

- au niveau mondial par l'OMS dont objectif à long terme est une réduction relative de 30% de la consommation moyenne de sel dans la population, le but étant d'atteindre une cible inférieure à 5 g (85 mmol) par jour (environ 2 g de sodium) d'ici 2025 (33);
- au niveau national par les Plans Nationaux Nutrition Santé successifs (PNNS), et actuellement le PNNS 2011 - 2015 dont l'objectif intermédiaire d'ici fin 2015 de ne pas dépasser en moyenne 8 g/jour chez les hommes adultes et 6,5 g/jour chez les femmes adultes et les enfants (34).

6. Augmentation des apports en fruits et légumes avec diminution des apports de graisse totale et insaturée.

1.3.1.2 Dyslipidémies

Cholestérol total, taux de *low density lipoprotein* et taux de triglycérides élevés, ainsi que faibles niveaux de *high density lipoprotein* augmentent essentiellement le risque de maladie coronarienne (18).

Définition

La dyslipidémie ou dyslipémie (DYSL), est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipides plasmatiques. On en distingue plusieurs types en fonction de la fraction lipidique altérée :

Phénotype	Lipoprotéines élevées	Concentration plasmatique du cholestérol	Concentration plasmatique des triglycérides	Athérogénicité	Pourcentage des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rarement observée	< 1 %
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10 %
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	+++	40 %
III	IDL	↑↑	↑↑↑↑	+++	< 1 %
IV	VLDL	Normale à ↑	↑↑	+	45 %
V	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Tableau 2 : Classification de Fredrickson des hyperlipidémies, d'après (10)

Diagnostic et objectifs

La recherche d'une DYSL est fondée sur les examens biologiques dits d'exploration d'une anomalie lipidique (EAL).

Constante	Intérêt du dosage	Valeurs normales (adulte)	Valeurs souhaitables
Cholestérol total	Composant athérogène	1,60 à 2,40 g/l (4,10 à 6,20 mmol/l)	< 2 g/l (5,2 mmol/l)
HDL-cholestérol	Composant antiathérogène	0,35 à 0,75 g/l (0,90 à 2,00 mmol/l)	> 0,35 g/l (0,9 mmol/l)
LDL-cholestérol	Composant athérogène	< 2,20 g/l (< 5,7 mmol/l)	Selon le nombre de facteurs de risque
Triglycérides	Composant athérogène et thrombogène	0,4 à 1,4 g/l (0,35 à 1,25 mmol/l)	< 2 g/l (2,3 mmol/l) < 1,5 g/l (2,3 mmol/l) si pathologie athérogène associée

Tableau 3 : Les valeurs normales et souhaitables du bilan lipidique, d'après Le moniteur des pharmacies - n°2800 - cahier II - 3 octobre 2009

En fonction du nombre de facteur de risque cardiovasculaire présents, l'objectif thérapeutique consiste à obtenir des concentrations inférieures à une valeur de LDL définies ci-après :

Patients	Objectif à atteindre
Prévention primaire Pas de facteur de risque associé	< 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
Prévention primaire Un facteur de risque associé	< 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
Prévention primaire Deux facteurs de risque associés	< 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
Prévention primaire Plus de 2 facteurs de risque associés	< 1,30 g/l (3,4 mmol/l)
Prévention secondaire Après accident cardiovasculaire ou patient diabétique de type 2 dit à haut risque	< 1,00 g/l (2,6 mmol/l)

Tableau 4 : Objectifs de taux de LDL, d'après d'après Le moniteur des pharmacies - n°2800 - cahier II - 3 octobre 2009

Il est à noter que les nouvelles recommandations européennes chez les sujets dit « à très haut risque cardiovasculaire » fixent un objectif à 0,7 g/l.

Au total, l'objectif est de retarder l'apparition (prévention primaire) ou l'aggravation (prévention secondaire) des complications liées à l'athérome. En effet, l'abaissement du taux sérique du LDL est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention car la sa diminution permet de réduire de façon proportionnelle le risque d'événements coronaires (9).

Dyslipidémies et maladies cardiovasculaires

Le lien entre hypercholestérolémie (élévation du cholestérol total, et du LDL en particulier) et l'athérosclérose est particulièrement bien établi, essentiellement pour les localisations coronaires. Concernant les autres localisations de l'athérosclérose, il existe une relation positive avec l'AOMI et une relation plus discutée avec les AVC. Au contraire, l'élévation du HDL est protectrice car elle diminue le risque d'athérosclérose. Les valeurs de HDL sont étroitement liées à la triglycéridémie, au tabac, au régime alimentaire, à la consommation d'alcool, à la glycémie, au poids, à l'âge et au sexe (26). L'hypertriglycéridémie est aussi associée à un risque d'athérosclérose accru. Cette relation, de moindre intensité (par rapport à la relation avec les LDL et HDL), est surtout dépendante d'autres facteurs de risque qui accompagnent souvent une hypertriglycéridémie dans le cadre d'un syndrome

métabolique (hypertension artérielle, obésité, cholestérol total élevé, HDL bas, etc.). Une hypertriglycéridémie isolée est rarement observée. La cas échéant, elle constitue un facteur de risque moins puissant que l'augmentation du LDL (35).

Epidémiologie

En 2006-2007, selon les données de l'enquête Mona Lisa, les DYSL concerneraient 48% de la population adulte française âgée de 35 à 64 ans. La prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36,9% des adultes âgés de 35 à 64 ans, soit 9,1 millions de personnes : 27,5% de la population présentait une hypercholestérolémie pure (Type IIa), 3,1% une hypercholestérolémie mixte (Type IIb), 4,1% une hypercholestérolémie associée à une faible cholestérolémie des HDL et 1,8% de la population présentait les trois anomalies lipidiques (36). Selon le *Vidal Recos 2013* (9), 10 millions de Français auraient un cholestérol total $\geq 2,5$ g/l, et 2 millions un cholestérol total > 3 g/l.

Prise en charge (9)

Tous les patients dyslipidémiques doivent être traités par un régime seul ou associé à un traitement médicamenteux.

➤ Mesures hygiéno-diététiques

Tous les patients ayant un LDL supérieur à 1,60 g/l (4,1 mmol/l), doivent bénéficier de mesures hygiéno-diététiques, même si la cible thérapeutique est plus élevée. Ces mesures sont indispensables en première intention pendant au moins 3 mois. Il doit être poursuivi même après l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le principal objectif de la prise en charge diététique est la diminution du risque de survenue de complications cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu et AVC en têtes de liste).

La prise en charge comprend 4 catégories de mesures :

- limitation de l'apport en AGS, au profit des AGMI (oméga 9) ou AGPI (oméga 3 et 6)
- les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 35 à 40% de la ration calorique,
- augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, les légumes et produits céréaliers.

- limitation du cholestérol alimentaire autour de 300 mg/jour, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux (effet démontré sur la baisse du cholestérol, mais non sur la morbidité).

1.3.1.3 Diabète

Risque majeur d'IDM et d'AVC (18)

Définition et diagnostic (9,18,37)

Le diabète sucré est une maladie liée à une défaillance des mécanismes biologiques de régulation de la glycémie menant à une hyperglycémie.

Le diabète de type 1 (DT1), apparaît lorsque les cellules β du pancréas ne produisent plus ou pas assez d'insuline. Divers mécanismes peuvent entraîner la destruction de ces cellules. Il atteint surtout les enfants et les jeunes adultes, bien que l'incidence chez les adultes semble être en croissance. Il touche environ 10 à 15% des diabétiques. Le diagnostic est à la fois clinique et biologique : polyurie, polydipsie, amaigrissement, asthénie et glycémie sur plasma veineux ≥ 2 g/l (11,1 $\mu\text{mol/l}$). Une seule glycémie sur plasma veineux ≥ 2 g/l suffit à poser le diagnostic. Une recherche de corps cétoniques capillaire (lecteur) ou urinaire (bandelette) doit également être demandée. Des dosages d'anticorps anti-îlots, anti-GAD (glutamate acide décarboxylase), anti-insuline et anti-IA2 (phosphatase membranaire des cellules β) positifs orientent vers le DT1 et sont réalisés une fois le cap aigu passé.

Le DT2 traduit quant à lui une résistance de l'organisme à l'insuline. Il survient généralement chez les personnes de plus de 45 ans, mais l'incidence est en forte croissance chez les sujets plus jeunes. Il est de loin le plus fréquent et touche près de 85 à 90 % des diabétiques.

Le diabète peut être diagnostiqué par chacun de ces différents critères :

- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 7.0 mmol/L (Pas de prise calorique dans les 8h) à 2 reprises
- Hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) supérieure ou égale à 6.5% (chez l'adulte)
- Hyperglycémie provoquée orale (HGPO) après absorption de 75 g de glucose à 2h supérieure ou égale à 11.1 mmol/L

- Glycémie au hasard supérieure ou égale à 11.1 mmol/L (n'importe quel moment de la journée, sans égard au temps écoulé depuis le dernier repas)

À long terme, les personnes atteintes, indépendamment du type de diabète, qui ont un contrôle inadéquat de leur maladie, risquent diverses complications associées. Pratiquement toutes les parties du corps peuvent subir les contrecoups d'un diabète mal contrôlé : les reins, les yeux, le système nerveux, le cœur, les vaisseaux sanguins, etc.

Diabète et maladies cardiovasculaires (26)

Le diabète (type 1 ou 2) est un facteur de risque majeur d'athérosclérose. La maladie coronaire est la première cause de mortalité et de morbidité chez les patients diabétiques, avec un risque multiplié par 4 par rapport aux patients non diabétiques. De plus, il constitue un facteur de gravité de la maladie coronaire avec des lésions plus précoces, plus sévères, plus étendues. Les liens entre diabète et athérosclérose sont complexes et encore mal compris.

Le tabagisme complique de façon constante évolution du diabète. Chez les fumeurs, la glycémie à jeun et l'HBA_{1c} sont plus élevés que chez les non-fumeurs, avec une augmentation de l'insulinorésistance. Le tabagisme peut être ainsi responsable d'un trouble de glycorégulation, en accélérant la survenue de l'athérosclérose. Le tabagisme peut donc être considéré comme un facteur de risque du diabète en plus d'être un facteur de risque indépendant de l'athérosclérose

Epidémiologie

Les complications cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité dans le diabète (DT1 ou 2). Il constitue un facteur de risque extrêmement fréquent de l'athérosclérose, puisque sa prévalence, estimée actuellement en France aux alentours de 4% (environ 2,9 millions personnes), devrait doubler d'ici 25 ans.

Objectifs et prise en charge

Les objectifs sont, en majorité, communs au deux types de diabète : équilibration de la glycémie pour limiter l'impact des hypoglycémies et ainsi prévention des complications physiologiques.

1.3.1.4 Le tabagisme

Relation linéaire entre les maladies cardiovasculaires et le nombre de paquets-années

Facteur de risque majeur dans l'AOMI

Ne pas négliger l'impact du tabagisme passif

Les effets néfastes du tabagisme sur la santé sont très nombreux. Le public sait qu'il constitue le premier facteur de risque de certains cancers, notamment celui du poumon, mais il ignore souvent que c'est aussi l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire. De plus, dans le cas où les fumeurs ont connaissance de ce risque et de sa gravité, plus de 50 % continuent quand même à fumer (6). La nicotine, qui est le principal alcaloïde du tabac, a plusieurs effets sur le système cardiovasculaire : accélération de la fréquence cardiaque, élévation de la TA et du délit cardiaque, vasoconstriction périphérique et veinoconstriction. Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée par jour (X2 dose → X2 risque) et à la durée de l'exposition (X2 durée → X20 risque) ainsi qu'à l'âge de début. L'évaluation de l'exposition au tabac est matérialisée en nombre de paquets-années (nombre de paquets consommés par jour multiplié par le nombre d'années de consommation).

Epidémiologie

Selon l'OMS, la planète compte environ un milliard de fumeurs. Le tabagisme est responsable de 1/5^{ème} des MCV au niveau mondial (18). En France, parmi les 15-85 ans, environ un tiers des individus se déclarent actuellement fumeurs de tabac, soit 27,3 % de fumeurs quotidiens et 4,3 % de fumeurs occasionnels. Les hommes restent encore plus souvent fumeurs de tabac que les femmes (35,6 % vs 27,9 %) (38).

Objectifs du sevrage tabagique

L'objectif du sevrage tabagique est la réduction de la surmortalité et de la morbidité de l'ensemble des maladies liées au tabac, et en particulier l'athérosclérose et les MCV (9). C'est l'arrêt et l'abstinence durable qui doivent être recherchées. L'arrêt de la consommation tabagique doit intervenir le plus tôt possible mais quel que soit

l'âge, encourager et inciter à l'arrêt permet d'obtenir des bénéfices mesurables pour la santé.

Tabagisme passif

Si l'arrêt de la consommation du tabac est bénéfique pour l'individu lui même, il l'est aussi pour son entourage. Les études sur le tabagisme passif montrent en effet que le risque d'accident ischémique est augmenté de 30% chez les non-fumeurs vivant chez les fumeurs.

Tabac et maladies cardiovasculaires

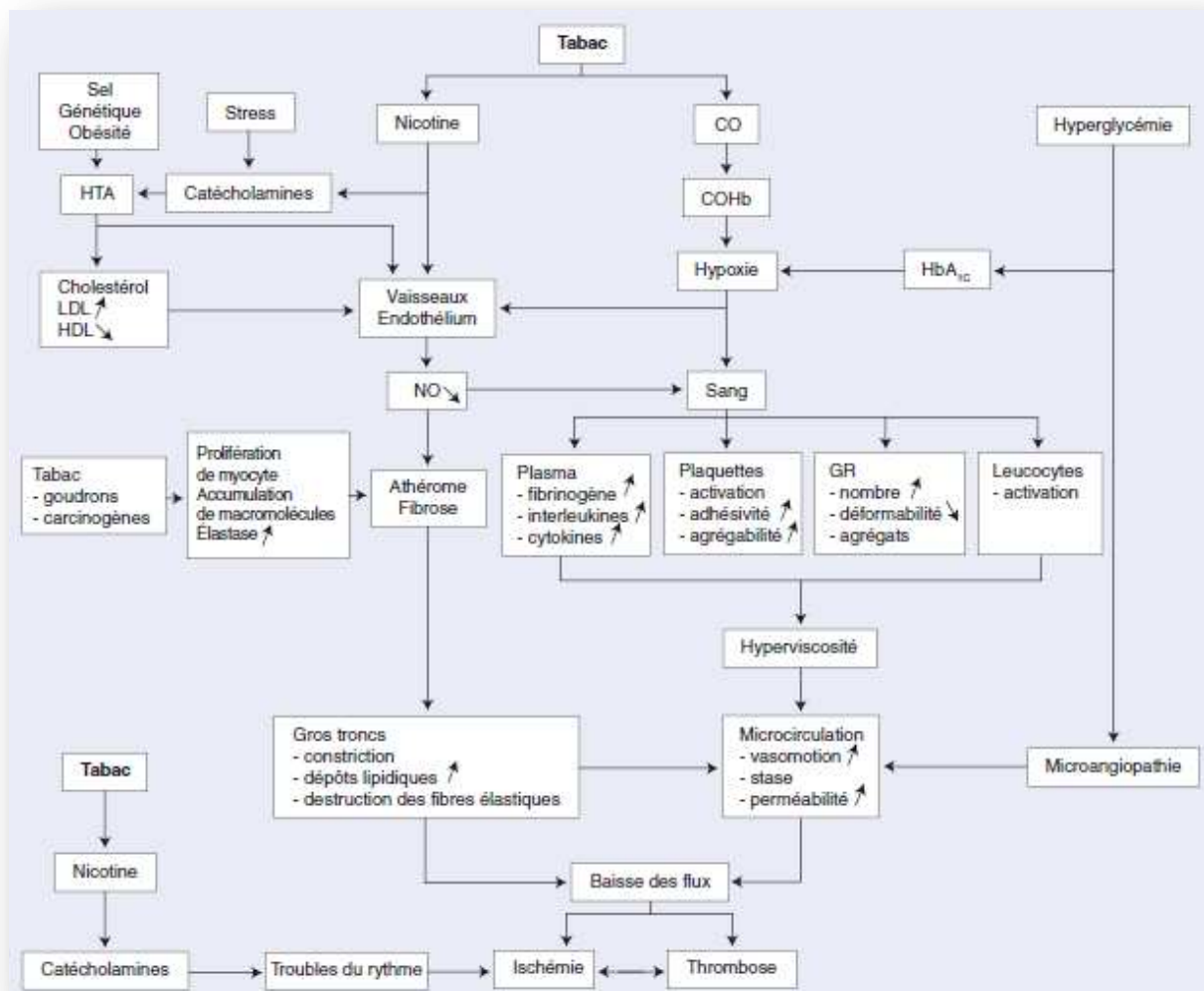


Figure 8 : Tabac, mécanismes responsables de l'atteinte vasculaire, d'après Tabagisme et maladies vasculaire, EMC 2010 (6)

Athérosclérose coronarienne : Le tabagisme intervient surtout en liaison avec l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle : sa présence multiplie par deux

l'influence des autres facteurs de risque, dont l'association aboutit à une multiplication exponentielle des accidents. Outre son rôle athérogène, la responsabilité du tabagisme est majeure dans les accidents aigus en raison de son action thrombogène, vasoconstrictrice et surtout arythmogène (39,40). La fréquence des accidents d'ischémie coronarienne est très significativement augmentée chez le fumeur. Enfin, Il n'y a pas de seuil de consommation pour le risque coronarien qui existe dès 1 à 2 cigarettes par jour, et s'élève proportionnellement au nombre de cigarette par jour (40).

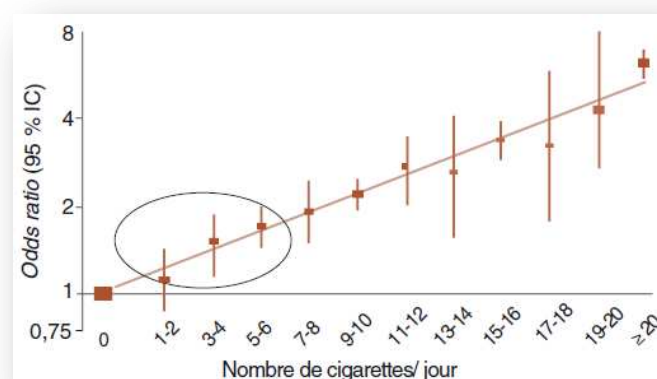


Figure 9 : Risque d'IDM en fonction du nombre de cigarette/jour, d'après (7)

AOMI : Le rôle du tabagisme est majeur. 90 % des sujets atteints sont de gros fumeurs ; le risque croît proportionnellement avec l'ancienneté et l'importance du tabagisme. Une consommation de 20 cigarettes par jour multiplie par 5 le risque lié à la présence des autres facteurs, principalement l'hypercholestérolémie et le diabète (41–43). À noter que pour l'AOMI, tous les traitements sont inefficaces tant que le tabagisme n'a pas été interrompu (6).

AVC : Le poids du tabagisme dans la survenue des AVC est moindre et cet effet nocif a été longtemps méconnu. Le tabagisme intervient dans les AVC d'origine ischémique et également embolique, à partir de plaques d'athérome carotidien. Chez l'homme, le risque relatif est multiplié par 5,5 par la présence d'un tabagisme à 10 cigarettes par jour et plus. Chez la femme, le risque relatif est de 2,5 pour 1 à 14 cigarettes par jour et de 3,8 pour plus de 25 et de 4,7 pour plus de 40 cigarettes par jour. Néanmoins, pour les AVC, le principal facteur de risque reste l'hypertension artérielle (44).

1.3.1.5 L'obésité

Facteur de risque majeur pour l'athérosclérose coronarienne et le diabète (18).

Définition et diagnostic

Nourriture aisément disponible, changements dans le type de nourriture consommée et notamment pas assez de fruits et légumes, diminution de l'exercice physique, voici les fondements de l'épidémie actuelle d'obésité dans le monde. L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'évaluer le risque de maladies liées à un trouble pondéral, tandis que la mesure du tour de taille permet d'évaluer le risque spécifique d'être atteint d'une MCV ou de diabète.

Indice de masse corporelle						
Classification	Indice de masse corporelle (kg/m2)		Risque de maladies			
Maigreur extrême	Moins de 16		Élevé			
Maigreur	Moins de 18,5		Accru			
Poids normal	18,5 à 24,9		Faible			
Embonpoint	25,0 à 29,9		Accru			
Obésité, classe 1	30,0 à 34,9		Élevé			
Obésité, classe 2	35,0 à 39,9		Très élevé			
Obésité, classe 3 (obésité morbide)	40 ou plus		Extrêmement élevé			
Tour de taille						
Classification du risque de maladie cardiovasculaire, de diabète et d'hypertension			Hommes		Femmes	
	cm	pouces	cm	pouces		
Faible	< 94	< 37	< 80	< 31,5		
Accru	> 94	> 37	> 80	> 31,5		
Considérablement accru	> 102	> 40	> 88	> 35		

Tableau 5 : IMC et tour de taille, d'après passeportsanté.net

Il existe diverses complications de l'obésité, et notamment

- des complications cardiovasculaires : hypertension artérielle, maladies coronaires, AVC ;
- des complications métaboliques : diabète, dyslipidémies.

Epidémiologie (9)

L'augmentation de la prévalence de l'obésité ces dernières décennies est un phénomène mondial. En 2009, en France, la prévalence du surpoids chez les adultes de 18 ans et plus était de 31,9 % et celle de l'obésité était de 14,5 %. Plus élevée chez les femmes (15,1 %) que chez les hommes, elle augmente avec l'âge dans les deux sexes avec un pic pour la tranche d'âge 55-64 ans (13,9 %).

Objectifs et prise en charge (9)

La prise en charge de l'obésité doit s'inscrire dans la durée et permettre d'atteindre des objectifs individuels réalistes, sans chercher une normalisation de l'IMC à tout prix, permettant la prévention ou le traitement des complications associées.

Prise en charge

➤ Mesures hygiéno-diététiques et activité physique en première intension

Une enquête alimentaire préalable permet d'évaluer les habitudes alimentaires et de dépister d'éventuels troubles du comportement alimentaire. La prescription diététique qui en résulte doit corriger les excès d'apports tout en respectant le mode de vie du patient. Elle ne doit pas être trop restrictive afin de ne pas induire de nouveaux troubles du comportement alimentaire et de maintenir une meilleure diversité, sans carences nutritionnelles.

➤ En seconde intension, mesures non médicamenteuses comme la chirurgie bariatrique ou la chirurgie de l'obésité

Ces mesures, citées dans les références (9), sont réservées à certaines indications. Cette prise en charge relève d'un milieu spécialisé et exige une collaboration pluridisciplinaire prolongée avant et après le geste chirurgical.

Obésité et maladies cardiovasculaires

Chez l'adulte, l'obésité est fréquemment associée à l'existence d'une athérosclérose précoce. La sévérité des lésions artérielles induites par l'athérome est également en rapport avec l'épaisseur de la couche de graisse au niveau de l'abdomen. Un patient obèse présente une fibrinolyse altérée et donc susceptibilité accrue à la thrombose, un état inflammatoire chronique et une dysfonction endothéliale pouvant expliquer le lien étroit obésité/athérosclérose. De plus, l'obésité est associée à une aggravation des autres facteurs de risque de l'athérosclérose :

- plus l'IMC est grand, plus l'incidence du diabète est élevée (relation linéaire) ;
- Plus l'IMC est grand, plus la TA est élevée ;
- Plus l'IMC est grand, plus le bilan lipidique est mauvais.

1.3.1.6 La sédentarité

Augmente le risque de maladie coronaire et d'AVC de 50% (18)

Définition. L'activité physique inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne et ne se réduit pas à la seule pratique sportive. Les principales caractéristiques d'une activité physique donnée sont l'intensité, la durée, la fréquence et le contexte dans lequel elle est pratiquée. Par opposition, les notions d'inactivité physique et de sédentarité sont moins bien définies. L'inactivité physique est souvent évaluée par l'absence d'activité physique de loisirs. Cependant, le comportement sédentaire ne représente pas seulement une activité physique faible ou nulle, mais correspond à des occupations spécifiques dont la dépense énergétique est proche de la dépense de repos télévision, ordinateur, lecture, etc. (45).

Epidémiologie. L'industrialisation, l'urbanisation et le transport mécanisé ont engendré au long terme une activité physique globalement réduite de la population, même dans les pays en développement, de sorte qu'actuellement, plus de 60% de la population mondiale n'est pas suffisamment active (18).

Objectifs et prise en charge (45). L'activité n'a pas besoin d'être intense pour avoir des effets cardiovasculaires bénéfiques et que la quantité d'énergie dépensée et la régularité sont probablement plus importantes que l'intensité.

Compte tenu des avancées scientifiques, actuellement, les activités recommandées sont donc non seulement des activités de loisir mais aussi des activités de la vie courante :

- Fréquence : 300 minutes par semaine (selon l'OMS)
- Intensité : modérée (20 à 30% du niveau de dépense énergétique au repos)
- Durée : supérieure à 30 min/j en une ou plusieurs fois

- Type : Toute activité pouvant être réalisée (déplacements, travail, sports, loisirs, etc.)

Sédentarité et maladies cardiovasculaires. Indépendamment de l'âge et du sexe, l'activité physique est fortement et inversement associée avec le risque de mortalité cardiovasculaire et avec le risque d'événements coronariens majeurs. Il n'existe pas de données concluantes concernant les AVC (45). Elle peut de plus aider à réduire le stress, l'anxiété et la dépression, et permet d'améliorer le profil lipidique. La sédentarité est également facteur de risque de diabète, d'hypertension artérielle, et d'obésité, eux même facteur de risque d'athérosclérose (18).

Ainsi, l'activité physique est un facteur de risque indépendant de l'athérosclérose, mais ses effets cette pathologie sont toutefois également en partie expliqués par sa relation avec les autres facteurs de risque.

1.3.2 Les autres facteurs de risque modifiables/acquis

1.3.2.1 Statut socioéconomique bas

Il existe une relation inverse entre le statut socio économie et le risque d'IDM et d'AVC (18).

1.3.2.2 Santé mentale et stress psychosocial

Le stress chronique, l'isolement social, l'anxiété et la dépression augmentent le risque d'IDM et d'AVC (18).

1.3.2.3 Consommation d'alcool

Etant donné les incertitudes sur l'existence d'un seuil en dessous duquel il existerait des effets bénéfiques de l'alcool sur la santé cardiovasculaire, et au vu des autres effets potentiellement nocifs de l'alcool (cancer, MCV, implication dans les autres facteurs de risque cardiovasculaire), il semble approprié du point de vue de la santé publique que le pharmacien conseille systématiquement à ses patients de limiter leur consommation d'alcool, quelle qu'elle soit.

1.3.2.4 La contraception œstroprogestative

Les effets des œstrogènes sur les lipides plasmatiques sont relativement clairs : élévation du HDL-cholestérol, diminution du LDL-cholestérol, augmentation des triglycérides. L'effet des progestatifs dépend de leur pouvoir androgénique qui s'oppose aux effets métaboliques ou vasculaires directs des œstrogènes.

La contraception œstroprogestative n'augmente pas le risque d'athérosclérose mais celui de thrombose. L'utilisation de doses de plus en plus faibles d'éthinylœstradiol a diminué le risque de thrombose qui est surtout augmenté par l'association d'autres facteurs, en particulier l'hypertriglycémie et le tabac (46).

1.3.2.5 Lipoprotéine(a)

Augmente le risque d'IDM, en particulier en présence de taux élevé de LDL (18).

1.3.3 Les facteurs de risque modifiables/constitutionnels

1.3.3.1 Age et Sexe

L'âge est le plus puissant facteur de risque constitutionnel : le risque d'AVC double tous les dix ans après 55 ans (18) et 80% des IDM surviennent chez les plus de 65 ans (26).

Les manifestations cliniques patentes de l'athérosclérose débutent généralement vers la quatrième ou la cinquième décennie chez l'homme, et avec un décalage d'une dizaine d'années chez la femme. En effet, avant la ménopause, il existe chez la femme une certaine protection contre le risque cardiovasculaire (y compris celui lié au tabac, car à tabagisme égal, les MCV sont moins fréquentes chez la femme que chez l'homme). À 45 ans, le risque d'accident coronaire est 10 fois supérieur chez l'homme, et au contraire, ils deviennent plus fréquents après la ménopause (6,26). Cette protection, secondaire à l'imprégnation œstroprogestative, est due en partie à un profil lipidique plus favorable. Le risque d'AVC est le même chez l'homme et la femme (18).

1.3.3.2 Hérité

Risque accru si un parent au premier degré a eu une maladie coronarienne ou un AVC avant l'âge de 55 ans pour un parent de sexe masculin ou 65 ans pour un parent de sexe féminin (18).

1.3.3.3 Ethnicité

Risque d'AVC accru pour les personnes à peau noire, certains américains d'origine hispanique, les populations chinoises, et les populations japonaises. Il existe également une augmentation des décès dus aux MCV connus pour les sujets sud-asiatiques et les sujets noirs américains, en comparaison avec les populations à peau blanche (18).

1.3.4 Les « nouveaux » facteurs de risque

1.3.4.1 L'hyperhomocystéinémie

Des niveaux élevés d'homocystéine dans le sang sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (18).

1.3.4.2 Coagulation sanguine anormale

Des taux sanguins élevés de marqueurs de la coagulation, et notamment du fibrinogène, augmentent le risque de complication cardiovasculaire (18).

1.3.4.3 Inflammation

La protéine C-réactive est un marqueur de l'inflammation qui s'est révélé être un marqueur indépendant de risque de MCV (18).

1.3.4.4 La pollution atmosphérique par les particules fines et ultrafines

Les matières particulaires (MP) sont classées en fonction de ce que l'on appelle leur diamètre aérodynamique :

- les grosses et moyennes particules, d'un diamètre supérieur ou égal à 10 µm, irritantes mais peu pathogène car retenues par le système ciliaire respiratoire ;
- les particules fines (MP₁₀) de diamètre compris entre 2,5 et 10 µm, et les particules ultrafines (MP_{2,5}) de diamètre compris entre 0,1 et 2,5 µm, très pathogène car pénètrent facilement dans les alvéoles.

Les MP sont en majorité présentes dans les zones urbaines et les zones péri urbaine/industrielles. Elles ont pour origine les installations de combustion industrielle (30%), le chauffage domestique (27%), l'agriculture (30%) et les transports routiers (11%), mais cette dernière source s'intensifie à proximité des grands axes routiers pour atteindre au moins 50%.

La moyenne actuelle de concentration des MP₁₀ en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest varie de 20 à 50 µg/m³, mais des concentrations nettement plus élevées peuvent être trouvées localement en fonction des saisons et de la météorologie par exemple. En France, pour les MP_{2,5}, la valeur limite annuelle à ne pas dépasser en 2015 sera de 15 µg/m³, et pour les MP₁₀, la valeur limite annuelle est de 40 µg/m³ et la valeur limite journalière est de 50 µg/m³.

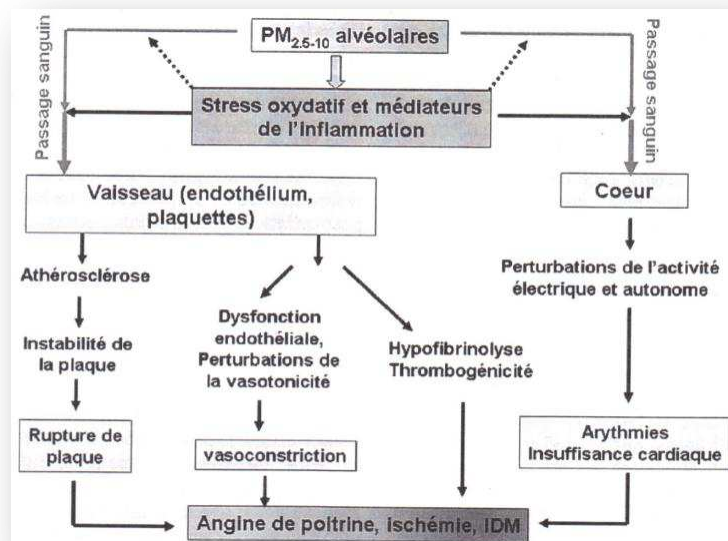


Figure 10 : Les voies physiopathologiques proposées rendant compte des effets délétères de l'inflammation sur le système cardiovasculaire, d'après (8)

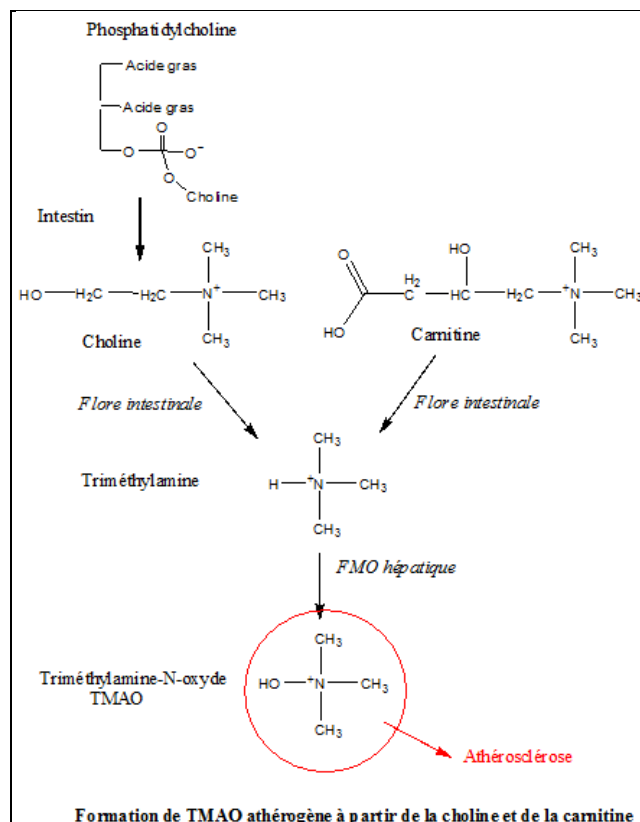
L'impact des MP sur le risque cardiovasculaire peut se traduire par des effets à court et moyen terme et des effets à long terme. En effet, chacune de ces durées d'exposition est à l'origine d'évènements cardiovasculaires dont la symptomatologie diffère. Après une courte exposition aux MP, on diagnostiquera plutôt des dysfonctionnements du cœur (arythmie, fonction mécanique, etc.) ou l'existence d'un thrombus chez des sujets déjà porteur de troubles métaboliques ou d'une MCV, tandis qu'après une longue exposition, ce serait plutôt des altérations vasculaires (tel que athérosclérose, et diminution de la vasoréactivité) et métabolique (diabète et obésité notamment) qui pourront être mis en évidence.

Ensuite, des données récentes soulignent le lien entre exposition aux MP et le diabète, voire l'obésité. S'il est encore prématuré d'affirmer que l'exposition aux MP sur le long terme serait un facteur déclenchant de l'obésité et du diabète, il est en revanche fort possible que ces troubles métaboliques constituent un contexte inflammatoire favorisant l'effet délétère des MP sur la fonction vasculaire.

Au total, l'ensemble des données épidémiologiques issues de la littérature suggère aujourd'hui la réalité d'un effet athérogène de la pollution atmosphérique. A des échelles différentes, ces effets peuvent favoriser le développement du processus athérogène, mais également accélérer le déclenchement des IDM et AVC, surtout chez les sujets à risque. Concernant les chiffres, en France, il n'existe aucune donnée validée permettant de connaître l'impact de la pollution de l'air sur la survenue des IDM et des AVC (8,47).

1.3.4.5 Le microbiote intestinal

Le tube digestif héberge un écosystème microbien complexe et spécifique à chaque individu. Plusieurs études récentes ont mis en évidence une influence de ce microbiote intestinal sur le métabolisme énergétique et le système immunitaire de son hôte. Il a aussi été montré que des composés pro-athérogènes sont produits par certaines bactéries intestinales. Des auteurs (48,49) ont décrit ce nouveau mécanisme.



Il repose sur la formation de triméthylamine-N-oxyde (TMAO). De la carnitine et de la choline d'origine alimentaire (notamment dans la viande rouge) sont transformées par la flore intestinale en triméthylamine. Cette dernière est absorbée par le tube digestif puis métabolisée par le foie sous l'influence de flavines mono-oxygénases TMAO, produit athérogène. Ses effets néfastes restent assez mal expliqués mais il pourrait intervenir dans le métabolisme du cholestérol et sur diverses protéines.

Figure 11 : Mécanisme de la formation de triméthylamine-N-oxyde

De même, certaines bactéries sont capables de métaboliser le cholestérol ou de convertir les acides biliaires, et ainsi de moduler l'absorption des stérols. Enfin, la rupture de l'équilibre entre le microbiote et le système immunitaire pourrait induire une inflammation systémique favorisant le développement de l'athérosclérose.

Au total, le microbiote intestinal pourrait constituer un facteur environnemental impliqué dans le développement de l'athérosclérose (50).

2 La phytothérapie à l'officine

2.1 Un peu d'histoire...

L'histoire de la phytothérapie est liée à celle de l'humanité, car dans toutes les cultures, les hommes ont toujours compté sur les valeurs curatives des plantes pour se soigner.

Une tablette sumérienne de Nippur, datant du troisième millénaire avant notre ère semble être la plus vieille trace de l'utilisation des plantes par les hommes. Elle comporte la liste des drogues utilisées à cette époque, parmi lesquelles figurent déjà l'opium et la jusquiame. On retrouve ensuite le Pen-Ts'ao King, écrit par l'empereur chinois Shen Nong vers 2800 avant notre ère, qui a longtemps été considéré comme la plus ancienne pharmacopée du monde. C'est en Grèce vers l'an 400 av. J.-C. que naît vraiment la médecine occidentale sous l'impulsion d'Hippocrate, à la fois médecin et pharmacien. Son œuvre médicale domine toute l'Antiquité car ses connaissances s'étendaient aux drogues de l'Occident, mais aussi de l'Orient que les Grecs avaient héritées des Perses. Son œuvre est élargie quelques siècles plus tard par Dioscoride qui inventorie plus de cinq cents drogues dans un livre écrit en 77 après J.C., puis traduit en latin et largement diffusé au XVI^e siècle sous le titre de *De Materia medica*. Ce traité, qui répertorie toutes les drogues connues du monde antique, vaut à son auteur d'être considéré comme le père de la pharmacognosie. C'est ensuite à la Renaissance que la navigation au long cours permit la découverte des Amériques et de la route maritime des Indes qui engendrèrent de nouveaux progrès : drogues exotiques et épices convergent en Europe. La Renaissance est également l'ère des idées nouvelles. Un éminent médecin suisse, Paracelse, a un rôle déterminant sur l'orientation de la thérapeutique. Il estime que chaque plante possède des vertus spécifiques correspondant à un mal particulier. Pour reconnaître cette propriété, il suffit de savoir « lire la nature », car chaque plante signe par une particularité quelconque son action. À vrai dire, cette théorie des signatures était déjà en honneur en Chine dans l'Antiquité, et on en trouve l'expression empirique dans toutes les sociétés primitives. Par la suite, les connaissances en botanique progressent rapidement avec Césalpin (médecin italien) au XVI^e siècle, Tournefort (botaniste français) au XVII^e, puis Linné (médecin et naturaliste suédois) au XVIII^e siècle.

Le XIX^e siècle s'ouvre par la loi du 21 germinal an XI (1803) qui organise la pharmacie moderne et confirme aux pharmaciens leur monopole. Plusieurs principes actifs d'origine végétale sont isolés : le sel d'opium découvert par M. Derosne (pharmacien parisien) en 1803, puis la quinine, extraite de l'écorce de quinquina en 1820. En 1875, ce fut la découverte des premiers alcaloïdes de l'ergot de seigle par un pharmacien à Troyens (Charles Tanret). Par la suite, la notion de médicament s'est dégagée peu à peu de la

notion plus vaste de drogue. En effet, les progrès de la chimie organique ont fait naître une catégorie d'actifs entièrement nouvelle formant les substances de synthèse. Au cours du XXème siècle, les propriétés traditionnellement prêtées aux plantes de la pharmacopée ont fait l'objet d'une recherche scientifique qui a enrichi les connaissances des plantes de la pharmacopée. En 1986, cette science a permis à la phytothérapie d'être officiellement reconnue par le ministère de la santé comme une médecine à part entière. De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales est encore la forme de médecine la plus répandue à travers le monde (51).

2.2 Définitions

La phytothérapie, du grec *phyton* = végétal et *therapein* = soigner, est étymologiquement l'art de soigner par les plantes. Autrement dit, contrairement à l'allopathie qui utilise majoritairement des principes actifs de synthèse, la phytothérapie emploie les plantes, donc des principes actifs végétaux.

Les principes actifs végétaux regroupent les substances végétales et les préparations végétales. Ainsi, un médicament à base de plantes, ou phytomédicaments, est un médicament dont les substances actives sont exclusivement des substances végétales ou préparations à base de plantes, seules ou en association.

NB : Le terme de « drogues végétales » est synonyme du terme « substances végétale » utilisé dans la législation communautaire européenne sur les médicaments à base de plantes.

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, qui sont entiers, fragmentés ou brisés, utilisés en l'état sous forme fraîche ou desséchée. Certains exsudats qui n'ont pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales. Le terme entier/entière s'applique aux drogues végétales n'ayant pas subi de réduction de taille et présentées, séchées ou non, telles que récoltées. Le terme de fragmenté(e) s'applique aux drogues végétales ayant subi, après récolte, une opération de réduction de taille visant à faciliter la manutention, le séchage et/ou le conditionnement. Le terme brisé(e) s'applique aux drogues végétales lorsque certaines parties de la plante, particulièrement fragiles, se cassent au cours du séchage, du conditionnement ou de transport. Le terme divisé(e) s'applique aux drogues végétales ayant subi une opération de réduction de taille, autre que la pulvérisation, qui conduit à l'obtention de particules de taille telle que la description macroscopique figurant dans les monographies n'est plus applicable.

Les préparations à base de drogues végétales sont des produits homogènes obtenus en soumettant les drogues végétales à des traitements tels que l'extraction, la distillation,

expression, fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Ce sont par exemple des extraits, des huiles essentielles, des jus d'expression, des exsudats ayant subi un traitement, ou des drogues végétales ayant subi une opération de réduction de taille pour des applications spécifiques (plantes divisées pour tisane ou pulvérisée pour encapsulation).

Les extraits de plante sont des préparations liquides (extraits fluides et teintures), de consistance semi-solide (extraits mous ou fermes et oléorésines) ou solide (extrait sec), obtenus à partir de drogues végétales. Différents types d'extraits peuvent être distingués. Les extraits titrés sont ajustés avec une tolérance acceptable à une teneur donnée en constituant ayant une activité thérapeutique. Les autres extraits sont principalement définis par leurs procédés de production et leurs spécifications (52).

2.3 Réglementation

2.3.1 Un peu d'histoire

La loi du 21 germinal an XI du 11 avril 1803 : pose le principe du monopole de la vente au détail des plantes médicinales au profit des professionnels compétents : les pharmaciens (monopole complet) et les herboristes, dont le diplôme est obtenu sous la tutelle des écoles de pharmacie (monopole restreint) ;

Loi n° 3890 du gouvernement Français (53) : la profession d'herboriste est supprimée en France le 11 septembre 1941 ;

Ordonnance n° 45-1976 du 1er septembre 1945 (53) : les herboristes diplômés avant 1941 peuvent continuer à exercer leur métier ;

Décret 60-679 du 4 juillet 1960 (54) : libéralisation de la vente de 5 plantes (tilleul, menthe, camomille, verveine, oranger) ;

Décret n°79-480 du 15 juin 1979 paru au Journal Officiel du 22 juin 1979 relatif à la vente au public des plantes médicinales (55) : abroge le décret du 4 juillet 1960 et complète la liste des plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée pouvant être vendues en l'état par des personnes autres que les pharmaciens (34 plantes) à savoir : « Bardane, bouillon blanc, bourgeons de pin, bourrache, bruyère, camomille, chiendent, cynorrhodon, eucalyptus, frêne, gentiane, guimauve, hibiscus, houblon, lavande, lierre terrestre, matricaire, mauve, mélisse, menthe, ményanthe, olivier, oranger,

ortie blanche, pariétaire, pensée sauvage, pétales de roses, queues de cerises, reine des prés, feuilles de ronce, sureau, tilleul, verveine, violette. » De plus, il précise que ces plantes ne peuvent être vendues mélangées entre elles ou à d'autres espèces à l'exception des suivantes : tilleul, verveine, camomille, menthe, oranger, cynorrhodon, hibiscus dont les mélanges entre elles sont autorisées.

2.3.2 Le monopole actuel des plantes médicinales

Article L4211-1 du code de la santé publique : les pharmaciens d'officine détiennent le monopole de la vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret (51).

Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée : Il établit une liste de 148 plantes dont la vente au public hors monopole pharmaceutique est autorisée, sous la forme que la liste précise. Les mélanges n'y sont pas mentionnés et en conséquence, ils restent interdits hors pharmacie. Seules les plantes suivantes peuvent être mélangées entre elles : tilleul, verveine, camomille, menthe, oranger, cynorrhodon, hibiscus (51).

Décret n° 2008-839 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée : Lorsque l'emploi de plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée a été autorisé dans les compléments alimentaires en application du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, ces compléments alimentaires peuvent être vendus par des personnes autres que des pharmaciens. Toutefois, ceci ne s'applique pas aux compléments alimentaires contenant des plantes ou parties de plantes médicinales qui figurent sur la liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu, de la Pharmacopée française (51).

2.3.3 Commercialisation des produits à base de plante

Directive 2004/24/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004, appliquée en 2011 (56) : la législation européenne qualifie de médicaments traditionnels à base de plantes (MTBP) les produits qui sont utilisés depuis au moins 30 ans, dont au moins 15 ans au sein de l'UE, qui sont destinés à être utilisés sans le conseil d'un médecin et ne sont pas administrés par injection. La mise sur le marché de MTBP est soumise à une AMM simplifiée : l'enregistrement des MTBP est permis sans exiger les

tests de sécurité et les essais cliniques que le demandeur est tenu de fournir dans le cadre de la procédure d'AMM classique. Ces tests et essais cliniques doivent être remplacés par une documentation indiquant que le produit n'est pas nocif dans les conditions d'emploi spécifiées et que son efficacité est plausible sur la base d'une longue ancienneté d'usage et d'expérience. Cependant, une longue tradition d'usage du produit n'exclut pas des préoccupations de sécurité. C'est pourquoi les autorités compétentes des États membres sont en droit de demander des données supplémentaires, si elles le jugent nécessaire, pour évaluer l'innocuité du médicament.

2.4 Les sources d'information pour le pharmacien

2.4.1 L'OMS au niveau international

L'OMS est l'autorité qui dirige et coordonne les travaux internationaux dans le domaine de la santé : direction des actions sanitaires dans le monde, définition des programmes de recherche, etc.

A ce jour, l'OMS a publié 4 volumes de monographies de plante médicinale « *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants* ». Chaque monographie contient deux parties, dont la première fournit des résumés de pharmacopée à des fins d'assurance de la qualité : caractéristiques botaniques, tests d'identité, exigences de pureté, analyses chimiques et détail des principaux constituants chimiques. La seconde partie décrit les utilisations appuyées par des données cliniques (essais cliniques contrôlés, études randomisées en double aveugle, essais ouverts ou encore des observations bien documentées d'applications thérapeutiques), les usages décrits dans les pharmacopées et dans les systèmes de médecine traditionnelle, et les utilisations décrites dans la médecine populaire pas encore pris en charge par données expérimentales ou cliniques. Cette partie détaille aussi les applications cliniques de la substance végétale, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables et la posologie.

Les monographies de l'OMS ne sont cependant pas les monographies des pharmacopées, mais plutôt des références scientifiques complètes à destination des autorités de réglementation des médicaments, des médecins, des pharmaciens, des fabricants, des chercheurs et du grand public.

- Site internet : <http://www.who.int/fr/>

2.4.2 Agence européenne du médicament (EMA) au niveau européen

L'Agence Européenne du Médicament est un organisme européen chargé de la protection de la santé humaine et vétérinaire. Sa principale mission est d'évaluer scientifiquement et de superviser le développement de nouveaux médicaments et leur mise sur le marché.

Le « *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) » a été créé en Septembre 2004, conformément à la directive 2004/24/CE, citée ci-dessus. Ses activités visent à aider à l'harmonisation des procédures et des dispositions relatives aux médicaments à base de plantes prévues dans les États membres de l'UE, et d'intégrer davantage les médicaments à base de plantes dans le cadre réglementaire européen. Ainsi, le HMPC fournit aux États membres de l'UE et aux institutions européennes l'avis scientifique de ses experts scientifiques sur les questions relatives aux médicaments à base de plantes. Ils procèdent aussi à l'établissement d'une liste communautaire des substances végétales, des préparations et des combinaisons de celles-ci, ainsi que la publication de monographies communautaires de plantes médicinales (indication traditionnelle ou bien établie, posologie, contre indication, effets indésirables, toxicité, etc.)

- Site internet : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

2.4.3 La European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)

L'ESCOP a été créée en 1989 et regroupe des associations nationales de phytothérapie. C'est une référence dans le milieu de la phytothérapie.

La principale mission de l'ESCOP consiste à faire avancer les connaissances scientifiques en matière de phytothérapie et à contribuer à l'harmonisation de leur statut au sein de l'Europe. Cette organisation vise également à favoriser l'acceptation de l'utilisation des plantes, notamment au sein de la pratique médicale. Depuis 1996, l'ESCOP a publié 80 monographies de plantes médicinales. Le comité scientifique de l'ESCOP est composé d'experts issus des pays membres et compte des médecins, des phytothérapeutes, des spécialistes de la pharmacognosie, de la pharmacologie et de la réglementation. Ce panel international fait une revue approfondie de l'ensemble des données scientifiques portant sur l'innocuité, la pharmacologie et l'efficacité des plantes.

- Site internet : <http://www.escop.com/>
- Publications : ESCOP Monographs [2nd Edition] et ESCOP Monographs [2nd Edition] Supplément

2.4.4 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la Pharmacopée européenne et la Pharmacopée française

L'ANSM est l'autorité compétente qui délivre les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments, y compris les médicaments à base de plante. C'est la Commission Nationale de Pharmacopée qui valide l'intérêt thérapeutique d'une plante.

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle a donc un caractère opposable et les professionnels de santé, en particulier les pharmaciens, ont l'obligation de s'y conformer. La Pharmacopée au sens réglementaire comprend la Pharmacopée européenne complétée par la Pharmacopée française. Elle est constituée de textes et de monographies (ensemble de spécifications et caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance) qui sont des normes qui font autorité et constituent un référentiel scientifique. La Pharmacopée française comporte une liste de plantes médicinales, divisée en deux parties (A et B) selon que les effets indésirables potentiels sont supérieurs ou non aux bénéfices attendus. Elle intègre également le Formulaire national (recueil de formules standardisées de préparations pharmaceutiques), avec la liste des formules en vigueur (les espèces pectorales, les sirops d'eucalyptus, etc.). La Pharmacopée a publié une liste des 365 plantes médicinales utilisées traditionnellement. Depuis août 2013, un Comité français de Pharmacopée « plantes médicinales et huiles essentielles » a été créé. C'est lui qui est chargé d'examiner les dossiers de demande d'inscription d'une plante à la Pharmacopée. Ces dossiers regroupent la documentation scientifique en s'attachant particulièrement aux éléments de botanique, à la composition chimique, aux données pharmacologiques, à la toxicologie, aux formes et conditions d'utilisation.

➤ Site Internet :

ANSM : <http://ansm.sante.fr/>

Pharmacopée française : [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/La-Pharmacopee-francaise-11e-edition/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/La-Pharmacopee-francaise-11e-edition/(offset)/2) (accès gratuit)

Pharmacopée européenne : <http://online.pheur.org/FR/entry.htm> (accès payant)

2.4.5 La commission E Allemande

L'Allemagne, en avance par rapport à la France en matière de phytothérapie, dispose d'une Commission E qui regroupe à la fois des experts en médecine, pharmacologie, toxicologie et phytothérapie. De 1978 à 1994, ces spécialistes ont évalué 360 plantes en se basant sur une documentation très fournie comprenant, entre autres, des analyses

chimiques, des études expérimentales, pharmacologiques et toxicologiques ainsi que des recherches cliniques et épidémiologiques. La Commission E n'a pas publié de monographie depuis 1995. Elle a maintenant un rôle de comité avisé pour l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux qui étudie les demandes de mise en marché des produits de phytothérapie vendus sous ordonnance en Allemagne. À ce jour, la Commission E demeure le seul organisme officiellement mandaté par un gouvernement pour évaluer l'efficacité des plantes médicinales.

- Site internet : <http://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/>

2.4.6 L'Institut Européen des Substances Végétales (IESV)

L'Institut Européen des Substances Végétales (IESV) est une association loi 1901 créée en 2007, qui œuvre auprès des professionnels de santé de l'espace francophone, afin de renforcer et améliorer les bonnes pratiques en phytothérapie clinique individualisée par le biais de l'actualisation des connaissances scientifiques, du partage de l'expérience clinique et de l'interactivité.

L'institution recherche et propose à ses adhérents les meilleures solutions thérapeutiques apportées par les plantes médicinales pour répondre de façon efficace et pratique aux problèmes de santé de la population. L'IESV défend une pratique éthique de la phytothérapie, basée notamment sur une formation scientifique rigoureuse.

Elle propose :

- Des formations à la Phytothérapie Clinique Individualisée pour les professionnels de santé ;
- De la diffusion régulière d'information via son site Internet, son bulletin (4 numéros par an) et ses alertes infos diffusées par courriel aux adhérents, ses monographies de plantes, ses formulaires, etc.

- Site internet : <http://www.iesv.org/>

2.4.7 European Food Safety Authority (EFSA)

Le rôle de l'EFSA consiste à évaluer et à communiquer sur l'ensemble des risques liés à la chaîne alimentaire. Les demandes d'évaluation scientifique sont émises par la Commission européenne, le Parlement européen et les États membres de l'UE. Les conseils de l'EFSA viennent souvent étayer les processus de gestion des risques et d'élaboration des politiques. Ses activités peuvent recouvrir l'adoption ou la révision de la législation européenne relative à la sécurité des aliments destinés à l'alimentation

humaine et animale, la décision d'approuver ou non des substances réglementées comme les pesticides et les additifs alimentaires ou encore le développement de nouveaux cadres réglementaires et politiques dans le domaine de la nutrition, par exemple. Le but de l'EFSA est de proposer à l'ensemble des parties intéressées et au grand public une communication appropriée, cohérente, détaillée et opportune sur les questions liées à la sécurité alimentaire, en se basant sur les évaluations de risques et l'expertise scientifique de l'Autorité.

L'EFSA est chargée de vérifier le bien-fondé scientifique des demandes d'allégations santé. Ces informations sont ensuite utilisées comme fondement scientifique par la Commission européenne et les États membres pour décider s'ils autorisent ou non l'utilisation de ces allégations santé. Ce rôle et ces informations sont très importants pour le pharmacien.

➤ Site Internet :

EFSA : <http://www.efsa.europa.eu/fr>

Tableau des allégations santé (en anglais) : <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>

2.4.8 Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

Les missions de l'Anses couvrent l'évaluation des risques dans le domaine de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en vue d'éclairer les pouvoirs publics dans leur politique sanitaire.

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste. Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux, la protection de la santé des végétaux, et l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments. Dans son champ de compétence, l'Agence a pour mission de réaliser l'évaluation des risques, de fournir aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques, ainsi que l'expertise et l'appui scientifique et technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion des risques. Elle assure des missions de veille, d'alerte, de vigilance et de référence. Elle propose aux autorités compétentes toute mesure de nature à préserver la santé publique. Lorsque celle-ci est menacée par un danger grave, elle recommande à ces autorités les mesures de police sanitaire nécessaires.

Le pharmacien peut alors trouver sur le site de cette institution beaucoup d'informations pertinentes sur différentes thématiques dont l'alimentation et nutrition humaine (par exemple, l'évaluation des risques et des bénéfices liés à la consommation de produits

alimentaires enrichis en phytostérols ou en phytostanols, dossiers sur les compléments alimentaires, etc.). Enfin, un groupe de travail au sein du Comité d'experts spécialisés du médicament vétérinaire de l'ANSES propose des éléments facilitant l'élaboration et l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires à base de plantes ou homéopathiques.

Dispositif de Nutrivigilance de l'ANSES : L'augmentation régulière de la consommation des compléments alimentaires, la présence d'ingrédient pharmacologiquement actif dans certains produits, les EI signalés par les systèmes de vigilance non dédiés à l'alimentation (comme la pharmacovigilance par exemple) ainsi que le contexte déclaratif préalable à la mise sur le marché des compléments alimentaires, voila autant de raisons qui ont motivé le développement d'un dispositif de surveillance spécifique : la nutrivigilance. C'est un système de veille sanitaire dont l'objectif est de garantir la sécurité des consommateurs en identifiant d'éventuels EI liés, notamment, à la consommation :

- de compléments alimentaires (qui peuvent contenir des plantes médicinales) ;
- d'aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes, etc.) comme les boissons énergisantes ;
- de nouveaux aliments et nouveaux ingrédients (phytostérols, le jus de noni, etc.) ;
- de produits destinés à l'alimentation de populations particulières (nourrissons, sportifs, patients souffrant d'intolérance alimentaire, etc.).

La mise en œuvre du dispositif sur le plan national, en 2009, a été confiée à l'ANSES par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires. Les professionnels de santé qui identifient des EI chez leurs patients ainsi que les producteurs et les distributeurs, sont à même d'effectuer des déclarations sur le site internet de la nutrivigilance en remplissant un formulaire en ligne ou en téléchargeant une fiche de déclaration et de la renvoyer complétée à l'Anses par mail, télécopie ou voie postale.

➤ Site Internet :

ANSES : <http://www.anses.fr/fr>

2.4.9 Synthèse

Source	Informations	Auteurs	Langue	Accessibilité
OMS	Monographies de plantes avec données d'assurance qualité + données d'utilisation (avec bibliographie)	Experts scientifiques internationaux	Anglais	Gratuit et disponible sur internet
PHARMACOPÉE	Monographies avec données d'assurance qualité	Experts des délégations nationales des états membres	Français	La P. française est gratuite (internet) ; la P. européenne est payante (version papier et internet)
HMPC	Monographies de plantes et évaluations de plantes avec données d'utilisation (avec bibliographie)	Experts scientifiques européens	Anglais	Gratuit et disponible sur internet
ESCAP	Données d'utilisation (avec bibliographie)	Experts scientifiques européens	Anglais	Publications (« ESCAP Monographs ») payantes
COMMISSION E	Données d'utilisation	Experts scientifiques Allemand	Allemand et Anglais	Gratuit et disponible sur internet
IESV	Données d'utilisation (avec bibliographie)	Professionnels de santé (médecin, pharmacien, vétérinaires), naturopathes, micro nutritionnistes, etc.	Français	Adhérents (30€/an)
EFSA	Avis et informations sur l'alimentation et la nutrition humaine et animale	Experts scientifiques européens	Français et Anglais	Gratuit et disponible sur internet
ANSES	Avis et informations sur l'alimentation et la nutrition humaine et animale	Experts scientifiques français	Français	Gratuit et disponible sur internet

3 La phytothérapie dans la prévention des maladies cardiovasculaires

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique précise en effet que le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale". Cette éducation doit aussi traiter de la phytothérapie, compte tenu du nombre de médicaments à base de plante et de compléments alimentaires contenant des plantes disponibles en pharmacie.

Au départ, la phytothérapie s'appuyait principalement sur la « tradition », mais un usage « traditionnel » n'apporte pas de preuve scientifique et ne justifie pas un intérêt clinique. L'objectif de la présente partie est donc d'apporter des informations dans l'état actuel des connaissances qui permettent de faire un point concernant quelques plantes médicinales : ont-elles un intérêt établi ou potentiel dans la prévention des maladies cardiovasculaires ? Leur sécurité d'emploi est-elle acceptable ?

La liste des plantes citées dans ce travail n'est en aucun cas exhaustive. De plus, les plantes sont composées de nombreuses molécules actives, en quantité variable, et aux effets pharmacologiques différents. La synergie, l'antagonisme voire même les biodisponibilités respectives des divers constituants régissent l'activité pharmacologique résultante de la plante ou de la partie de plante. Nous n'avons donc pas effectué une quelconque classification par propriété médicinale, les plantes n'ayant pas exclusivement tel ou tel effet.

Les publications scientifiques que nous citerons dans ce travail se limitent à quelques exemples. Nous avons sélectionné dans la mesure du possible les articles avec une rigueur méthodologique suffisante et les niveaux de preuve les plus élevés (revues systématiques, et méta analyse d'essais cliniques comparatifs randomisés, essais cliniques comparatifs randomisés, etc.). Dans tous les cas, une critique sera formulée sur la pertinence de l'étude par rapport à notre question (preuve scientifique fournie par des études de fort niveau de preuve, présomption scientifique fournie par des preuves de niveau intermédiaire, faible niveau de preuve scientifique). Nous avons sélectionné les publications par plusieurs biais :

- publications citées par les experts de la rédaction des monographies de plantes utilisées (OMS, HMPC, ESCOP, Commission E, IESV) ;
- publications obtenues sur la bibliothèque Cochrane (*Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane*

Central Register of Controlled Trials). La Collaboration Cochrane est une organisation internationale, indépendante à but non lucratif, qui a pour but d'apporter des informations actualisées de haute qualité sur l'efficacité des interventions en santé.

- revue systématique et méta analyse, ou essais cliniques randomisés (ECR) obtenus sur Pubmed (*MEDLINE*) si aucune donnée n'était disponible sur la bibliothèque Cochrane.

3.1 L'ail, *Allium sativum* L., famille des *Liliaceae*

Origine. L'ail est aussi connu sous les noms d'ail commun ou de thériaque du pauvre. Selon toute vraisemblance, l'ail est originaire des steppes de l'Asie centrale, aux confins de la Russie, de la Chine, de l'Inde et du Moyen-Orient. Elles font partie des plantes les plus anciennement cultivées par les humains qui s'en sont servi aussi bien pour se soigner que pour se nourrir.

Partie active. La partie utilisée est le bulbe.

Composition chimique. Les constituants chimiques les plus importants signalés dans les bulbes d'ail sont les composés soufrés. Les sulfoxydes de cystéine et notamment l'alliine représentent plus de 82% de la teneur totale en soufre de l'ail. Les thiosulfonates (l'allicine par exemple), les ajoènes, les vinylthiols, et les sulfures (le disulfure de diallyle ou le trisulfure de diallyle par exemple) ne sont pas des composés d'origine naturelle. Ils sont des produits de dégradation de l'alliine. Lorsque le bulbe d'ail est lésé (écrasé, haché, etc.) l'alliine est libérée de son compartiment et interagit avec l'alliinase (enzyme) présente dans les vacuoles adjacentes pour former l'allicine. Un milligramme d'alliine est considéré comme l'équivalent de 0,45 mg d'allicine. L'allicine est lui-même un produit instable et va subir des réactions supplémentaires pour former les autres produits dérivés précédemment mentionnés, en fonction des conditions environnementales et/ou des transformations (57).

Monographies	Indication
OMS (57) :	Utilisations appuyées par des données cliniques comme adjuvant aux mesures hygiéno-diététiques dans le traitement de l'hyperlipidémie, dans la prévention de l'athérosclérose, dans le traitement de l'hypertension artérielle légère

HMPC	Aucune monographie de l'ail n'est publiée à ce jour
ESCOP (58):	Deux indications thérapeutiques mentionnées: la prophylaxie de l'athérosclérose et le traitement des taux élevés de lipides sanguins insuffisamment corrigés par les mesures hygiéno-diététiques
Commission E (59) :	La monographie mentionne un effet hypolipémiant, une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une augmentation du temps de saignement et une augmentation de l'activité fibrinolytique
IESV :	Aucune monographie de l'ail n'est publiée à ce jour

Pharmacopée européenne et française. La poudre de bulbe d'ail est inscrite à la Pharmacopée européenne : Bulbe coupé, lyophilisé ou séché à une température ne dépassant pas 65 degrés Celsius puis réduit en poudre. La teneur en allicine doit être au minimum de 0,45 % (52). Le bulbe d'ail est inscrit sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française (60).

Posologie	<p>OMS : ail frais = 2-5 g/j ; poudre séchée = 0,4-1,2 g/j ; huile = 2 à 5 mg/j ; extrait sec = 300-1000 mg/j. Les autres préparations doivent correspondre à 4-12 mg/j d'alliine ou 2-5 mg/j d'allicine</p> <p>ESCOP : L'équivalent de 6-10 mg/j d'alliine (approximativement 3-5 mg/j d'allicine) généralement contenu dans une gousse d'ail ou dans 0,5-10 g de poudre d'ail séché</p> <p>Commission E : ail frais = 4 g par jour</p>
Contre indication (CI)	Allergies ou intolérances à la substance végétale ou à des plantes de la même famille comme l'oignon ou la tulipe notamment
Effets indésirables (EI)	<ul style="list-style-type: none"> - légers malaises gastro-intestinaux occasionnels : brûlures d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée - l'haleine et la sueur peuvent dégager des effluves qui ne sont pas toujours appréciés - risque allergique : dermatite de contact, asthme en cas d'inhalation
Précaution	Risque de saignements et risque hémorragique post opératoire (fréquence non connue) en cas de consommation de grosses quantités d'ail

Interactions diverse et interactions médicamenteuses (IM)	<p>Les effets de l'ail pourraient potentiellement s'ajouter à ceux d'autres plantes, compléments (huiles de poisson par exemple), ou médicaments (warfarine notamment) qui fluidifient le sang ou qui ont des propriétés anticoagulantes, ce qui pourrait ainsi augmenter le temps de saignement.</p> <p>Les patients traités par saquinavir ne doivent pas prendre de gélules contenant de l'ail (dose approximative équivalente à deux gousses d'ail de 4 g par jour) en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et donc d'une perte d'efficacité virologique (61)</p>
Grossesse et allaitement	<p>Aucune objection quant à son utilisation</p>
Sécurité	<p>Le niveau de sécurité pour l'ail est plus qu'acceptable et se reflète à travers son utilisation dans le monde entier depuis des générations, en tant qu'assaisonnement dans les aliments</p>

3.1.1 Effets de l'ail sur la TA :

- Une revue systématique et méta analyse, publiée en 1994 (62), est **mentionnée par les auteurs de la monographie de l'OMS**. De plus, cette publication **répond aux critères d'inscription de la *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*** de la bibliothèque Cochrane qui contient les références bibliographiques d'essais cliniques publiés dans d'autres bases de données (notamment les principales *Medline* et *Embase*), dans des conférences et d'autres sources non répertoriées dans les bases de données bibliographiques. Nous n'avons pu consulter qu'un extrait de cette étude.

Description. Les auteurs ont étudié les ECR, publiés ou non, qui ont eu pour but de déterminer l'effet de préparations d'ail sur la TA, par rapport au placebo ou d'autres agents antihypertenseurs.

Des ECR, ayant une durée supérieure à 4 semaines, ont été sélectionnés après une recherche dans les bases de données *Medline* et *Alternative Medicine*, et dans les références bibliographiques contenues dans les articles et les revues consultées, ainsi que par des contacts avec l'industrie de l'ail.

Les données ont été extraites des rapports publiés par les deux auteurs, indépendamment, et les désaccords ont été résolus par discussion.

Huit essais ont été finalement sélectionnés, totalisant 415 sujets, et tous ont utilisés la même préparation de poudre d'ail (Kwai® - dose de 600 - 900 mg par jour, soit 1.8 à 2.7 g / jour d'ail frais). Seuls trois des essais ont été spécifiquement menés chez des sujets hypertendus. La plupart des ECR ont diverses lacunes méthodologiques.

Résultats. Parmi les sept essais qui ont comparé l'effet de l'ail par rapport au placebo, trois ont montré une réduction significative de la PAS et quatre ont montré une réduction significative de la PAD. La différence moyenne (entre la mesure de base et la mesure finale) de la variation de la PAS était plus grande chez les sujets qui avaient consommé de l'ail par rapport à ceux prenant le placebo. Pour la PAD, la différence entre les deux groupes était légèrement plus petite.

Conclusion. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent que cette préparation de poudre d'ail pourrait avoir une utilité clinique chez les sujets souffrant d'hypertension artérielle légère à modérée (présomption scientifique).

Néanmoins, toujours selon les auteurs, le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'ail en tant que traitement clinique à part entière dans la PEC de sujets hypertendus et d'autres essais plus rigoureux sont nécessaires.

- L'utilisation croissante des thérapies complémentaires pour l'hypertension artérielle a incité des chercheurs à fournir une mise à jour de la revue systématique et méta-analyse précédemment citée, qui a été publiée en 2008 (11). L'inclusion de données supplémentaires provenant d'études publiées depuis 1994 a permis des méta-analyses de sous-groupes de sujets hypertendus et normotendus. **Cette revue répond aux critères d'inclusion de la *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE).** Cette base de données de la bibliothèque Cochrane contient les résumés des revues systématiques non Cochrane mais ayant fait l'objet d'une évaluation qualitative par les équipes de la collaboration Cochrane.

Description. Pour la revue systématique, les auteurs ont cherché les ECR (contrôle avec placebo ou non) étudiant l'effet de l'ail (mono-préparation ou non) sur la TA, rédigés en anglais et en allemand et publiés entre 1955 et octobre 2007, sur les bases de données *Medline*, *Embase* et sur la bibliothèque Cochrane. Ils ont également cherché dans les références bibliographiques contenues dans les revues systématiques et méta-analyses consultées. Au total, ils ont sélectionnés 25 publications pour la revue systématique.

Des critères plus stricts ont été nécessaires pour l'inclusion dans la méta-analyse : seules les études avec des groupes de contrôle placebo, utilisant des compléments d'ail uniquement, et mesurant la PAS et/ou la PAD et l'écart type de la TA ont été éligibles. Au total, sur les 25 études incluses dans la revue systématique, quatorze études ont été exclus de la méta-analyse. Six n'avaient pas de groupe de contrôle placebo, six avaient des données incomplètes, et deux autres parce qu'elles ont utilisé des compléments de combinaison d'ail avec d'autres agents potentiellement hypotenseurs. Ils ont donc sélectionnés 11 publications pour la méta analyse.

Dix ont fourni des données de PAS et d'écart type de la TA, et onze études ont rapporté des données de PAD et d'écart type de la TA. Neuf études ont comparé les préparations d'ail *versus* placebo, et deux études ont comparé l'effet de l'association ail + médicament (un diurétique anti hypertenseur dans un cas et un hypolipémiant dans l'autre) par rapport à l'association placebo + médicament. Neuf études ont utilisé de la poudre d'ail (principalement Kwai®, un complément d'ail normalisée), une étude a utilisé un extrait d'ail vieilli et une autre a utilisé de l'huile d'ail distillée. Le dosage de la poudre d'ail était compris entre 600 et 900 mg par jour, et la durée de l'intervention variaient de 12 à 23 semaines. Un total de 252 personnes a été affecté à un « groupe d'intervention ail » et 251 personnes attribuées à un « groupe de contrôle » pour la méta-analyse de la PAS, et respectivement 283 (« ail ») contre 282 (« contrôle ») pour la méta-analyse de la PAD. La TA moyenne au début des interventions variait considérablement (quatre études rapportaient une PAS moyenne supérieure ou égale à 140 mmHg et trois études rapportaient une PAD moyenne supérieure ou égale à 90 mm Hg avant le traitement).

La qualité méthodologique a été évaluée indépendamment par deux chercheurs à l'aide des lignes directrices de la Collaboration Cochrane, et les désaccords ont été résolus par consensus : les études considérées pour la méta-analyse ont révélé une randomisation et un double insu adéquat. Six des onze études ont signalé des taux d'abandon entre 0 et 13%, deux études moins de 22%, et trois études n'ont pas fourni de détails. Au total, les auteurs ont considéré la qualité de l'ensemble des onze études comme suffisante pour être inclus dans la méta-analyse.

Résultats.

- PAS : la méta-analyse a montré une différence significative entre les groupes « ail » et « contrôle ».

Le groupe « ail » a montré une réduction plus importante de la PAS que le groupe « contrôle » de l'ordre de 4,56 mmHg ($p < 0,001$).

Study	N	Treatment Mean Difference (SD)	N	Control Mean Difference (SD)	WMD (random) 95% CI
Kandziora-s1 1988	20	-16.00 (7.85)	20	-6.00 (5.89)	-10.00 [-14.30, -5.70]
Auer 1990	24	-19.00 (16.58)	23	-8.00 (15.20)	-11.00 [-20.09, -1.91]
Vorberg 1990	20	-6.00 (10.94)	20	3.00 (7.63)	-9.00 [-14.85, -3.15]
Holzgartner 1992	47	-8.00 (12.02)	47	-3.40 (13.84)	-4.60 [-9.84, 0.64]
Jain 1993	20	1.00 (12.55)	22	-1.00 (9.00)	2.00 [-4.66, 8.66]
Saradeth 1994	25	2.40 (13.23)	27	-1.80 (11.58)	4.20 [-2.58, 10.98]
Simons 1995	28	-8.00 (10.57)	28	-5.00 (10.28)	-3.00 [-8.46, 2.46]
Steiner 1996	41	-8.00 (11.20)	41	-4.40 (9.25)	-3.60 [-8.05, 0.85]
Adler 1997	12	-4.80 (10.64)	11	1.30 (8.23)	-6.10 [-13.84, 1.64]
Zhang 2000	14	-3.50 (5.94)	13	0.90 (7.36)	-4.40 [-9.47, 0.67]
Total (95% CI)	251		252		-4.56 [-7.36, -1.77]
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 20.99$, $df = 9$ ($P = 0.01$), $I^2 = 57.1\%$					
Test for overall effect: $Z = 3.20$ ($P = 0.001$)					

Abréviations : N = nombres de participants ; SD = écart type ; WMD = différence moyenne pondérée ; CI = Intervalle de confiance ; SBP = PAS ; DBP = PAD.

Tableau 6 : Résultats de la méta analyse sur les données de PAS (11)

L'analyse de sous-groupe d'études avec une PAS moyenne dans l'intervalle « hypertension » au début de l'intervention a révélé une plus grande réduction de la PAS dans le groupe « ail » que le groupe « contrôle », de l'ordre de 8,38 mmHg ($p < 0,001$). L'analyse de sous-groupe d'études avec un PAS dans l'intervalle « normotension » au début de l'intervention n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

- PAD : La méta-analyse n'a pas montré de différence significative entre les groupes « ail » et « contrôle » (-2,44 mmHg, $p = 0,06$)

Study	N	Treatment Mean Difference (SD)	N	Control Mean Difference (SD)	WMD (random) 95% CI
Kandziora-s1 1988	20	-16.00 (2.95)	20	-8.00 (3.69)	-8.00 [-10.07, -5.93]
Auer 1990	24	-13.00 (10.52)	23	-4.00 (9.65)	-9.00 [-14.77, -3.23]
Vorberg 1990	20	-4.00 (3.05)	20	2.00 (4.49)	-6.00 [-8.38, -3.62]
Holzgartner 1992	47	-4.20 (8.00)	47	-4.00 (7.49)	-0.20 [-3.33, 2.93]
Jain 1993	20	-1.00 (7.38)	22	-1.00 (5.89)	0.00 [-4.06, 4.06]
Kiesewetter 1993	32	-3.00 (10.42)	32	-1.60 (8.80)	-1.40 [-6.13, 3.33]
Saradeth 1994	25	1.90 (7.43)	27	-0.70 (7.48)	2.60 [-1.46, 6.66]
Simons 1995	28	-4.00 (5.88)	28	-4.00 (5.89)	0.00 [-3.08, 3.08]
Steiner 1996	41	-1.70 (7.05)	41	-3.30 (6.18)	1.60 [-1.27, 4.47]
Adler 1997	12	-3.20 (6.60)	11	1.30 (5.60)	-4.50 [-9.49, 0.49]
Zhang 2000	14	-3.80 (6.92)	13	-1.20 (5.17)	-2.60 [-7.19, 1.99]
Total (95% CI)	283		284		-2.44 [-4.97, 0.08]
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 59.38$, $df = 10$ ($P < 0.00001$), $I^2 = 83.2\%$					
Test for overall effect: $Z = 1.90$ ($P = 0.06$)					

Abréviations : N = nombres de participants ; SD = écart type ; WMD = différence moyenne pondérée ; CI = Intervalle de confiance ; SBP = PAS ; DBP = PAD.

Tableau 7 : Résultats de la méta analyse sur les données de PAD (11)

Cependant, l'analyse de sous-groupe d'études avec une PAD moyenne dans l'intervalle « hypertension artérielle » au début de l'intervention a révélé une différence significative entre les groupes « ail » et « contrôle ». Les résultats indiquent que l'ail était plus efficace dans la réduction de la PAD que le placebo chez les personnes hypertendues, de l'ordre de 7,27 mmHg ($p < 0,001$). En revanche, l'analyse de sous-groupe d'études avec une PAD dans l'intervalle « normotension » au début de l'intervention n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

- Le test d'hétérogénéité a été positif pour la méta-analyse des données de PAS des dix études ($I^2 = 57,1\%$). Cependant, il a été négatif dans l'analyse de sous-groupe d'études avec des personnes hypertendues au début de l'intervention ($I^2 = 0\%$). La même tendance a été observée pour la méta-analyse des données de PAD ($I^2 = 83,2\%$ pour analyse groupée des dix études et $I^2 = 0\%$ pour l'analyse de sous-groupe d'études avec des sujets hypertendus au début de l'intervention).
- Une analyse de régression a été effectuée pour vérifier si l'hétérogénéité observée entre les ECR pouvait s'expliquer par une ou plusieurs des variables continues suivantes : dosage, durée de l'intervention valeurs de PAS et PAD au début de l'intervention. Les valeurs initiales de PAS et PAD au début de l'intervention se sont avérées être un prédicteur important de l'hétérogénéité, renforçant les résultats observés dans l'analyse des sous-groupes. Au total, la faible hétérogénéité dans les analyses de sous-groupe en plus de l'analyse de régression a confirmé que les valeurs de TA initiales étaient un facteur prédictif significatif de l'effet du traitement de l'ail sur la TA.

Discussion. La qualité des études incluses dans la méta-analyse était généralement élevée. Néanmoins, il y a eu 20 % de perte de suivi dans deux essais et une non-déclaration des taux d'abandon dans trois essais. Ceci pourrait avoir biaisé les résultats des ECR en question.

Ensuite, l'absence d'une association entre le dosage et le changement de la TA peut faire penser que l'effet hypotenseur de l'ail est comparable pour les doses comprises entre 600 et 900 mg par jour de poudre Kwai®.

Enfin, les études ne sont pas assez longues pour évaluer les effets sur la morbidité cardiovasculaire notamment. Des ECR à plus long terme et à plus grande échelle sont nécessaires :

- pour évaluer les potentiels bénéfices cardiovasculaires ;

- pour déterminer si l'ail induit une réduction de la TA chez des sujets pré-hypertendus (PAS 120-139 mmHg, PAD 80-90 mmHg), permettant ainsi à prévenir la progression de l'hypertension artérielle ;
- pour étudier plus précisément la relation dose-réponse entre l'ail cru et les préparations d'ail.

Conclusion. Selon les auteurs, cette revue systématique et méta-analyse suggère que les préparations d'ail sont supérieures au placebo dans la réduction de la TA chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle (**présomption scientifique**).

Évaluation. Les experts du « *Centre for Reviews and Dissemination* » de la Collaboration Cochrane estiment que **les conclusions des auteurs sont appropriées et sont susceptibles d'être fiables**.

3.1.2 Effets sur le profil lipidique :

Une revue systématique et méta-analyse a été publiée en 2009 (12) afin de déterminer les effets de l'ail sur les paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides).

Cette publication répond aux critères d'inscription de la DARE.

Description. Les ECR en double aveugle contrôlées versus placebo, publiées en anglais et en allemand, qui ont évalué les effets de mono-préparation d'ail sur le cholestérol total, les LDL, les HDL et les triglycérides étaient admissibles pour inclusion. Les essais parallèles et cross-over étaient admissibles pour inclusion. Les essais cross-over qui ne comprenaient pas une période de sevrage ont été pris en compte si le suivi après l'intervention était au moins trois semaines (pour que les valeurs lipidiques soient considérées comme stables). Les bases de données *Medline*, *CINAHL* et la *bibliothèque Cochrane* ont été explorées depuis la date la plus antérieure possible jusqu'à novembre 2007. Ils ont également cherché dans les références bibliographiques contenues dans les ECR, les revues systématiques et méta-analyses consultées. Deux auteurs ont procédé à l'extraction des données de façon indépendante en utilisant une méthode standardisée, et les désaccords ont été résolus par la discussion. Au final, vingt-neuf essais ont été inclus, totalisant 1.794 participants. 22 essais ont utilisé des groupes parallèles (1.296 participants) et 7 ont utilisé des groupes croisés (498 participants). Sur les 29 études incluses, 28 révélaient des données de cholestérol total ($n = 1.262$), 21 de LDL ($n=756$), 24 de HDL ($n=845$) et 28 de triglycérides ($n=1.220$). Les taux de cholestérol total de base

se situaient de 4,4 à 7.6 mmol/L et les niveaux de triglycérides de base se situaient entre 0,62 à 4.47 mmol/L.

Study	Jadad score	Proper concealment	Subjects (garlic/placebo)	Type	Brand	Duration	Baseline TC (mmol/l)	Baseline TAG (mmol/l)	Diet modification
Adler & Holub (1997) ⁽⁹⁾	4	Yes	12/11	GP	Kwai [®]	12 weeks	6.48	1.95	No
Auer <i>et al.</i> (1990) ⁽¹⁰⁾	2	No	24/23	GP	Kwai [®]	12 weeks	6.79	1.99	No
Berthold <i>et al.</i> (1998) ⁽³²⁾	4	Yes	25/25	GO	Tegra	12 weeks	7.53	1.45	No
Bordia (1981) ⁽¹¹⁾	1	No	33/29	GO	None	10 months	7.25	1.94	No
Budoff <i>et al.</i> (2004) ⁽¹²⁾	3	Yes	9/10	AGE	Kyolic [®]	12 months	4.56	1.50	Yes
Isaacsohn <i>et al.</i> (1998) ⁽¹³⁾	4	Yes	28/22	GP	Kwai [®]	12 weeks	6.48	1.81	Yes
Jain <i>et al.</i> (1993) ⁽¹⁴⁾	3	Yes	20/22	GP	Kwai [®]	12 weeks	6.40	1.71	No
Kannar <i>et al.</i> (2001) ⁽¹⁵⁾	3	Yes	20/23	GP	None	12 weeks	7.51	2.00	Yes
Kiesewetter <i>et al.</i> (1993) ⁽¹⁶⁾	3	Yes	32/32	GP	Kwai [®]	12 weeks	6.84	Unknown	No
Macan <i>et al.</i> (2006) ⁽¹⁷⁾	3	Yes	22/26	AGE	Kyolic [®]	12 weeks	4.77	2.07	No
Mader <i>et al.</i> (1990) ⁽¹⁸⁾	5	Yes	111/110	GP	Kwai [®]	4 months	6.79	2.45	No
McCrindle <i>et al.</i> (1998) ⁽¹⁹⁾	5	Yes	15/15	GP	Kwai [®]	8 weeks	6.66	1.14	Yes
Neil <i>et al.</i> (1996) ⁽²⁰⁾	5	Yes	57/58	GP	Kwai [®]	6 months	6.97	1.71	Yes
Peleg <i>et al.</i> (2003) ⁽²¹⁾	3	Yes	13/20	GP	Inodiel	16 weeks	6.81	1.92	Yes
Phelps & Harris (1993) ⁽³¹⁾	4	Yes	10/10	GP	Kwai [®]	2 weeks	4.53	0.87	No
Plengvidhya <i>et al.</i> (1988) (a) ⁽³⁷⁾	3	Yes	16/16	SDL	None	8 weeks	7.63	4.47	Yes
Plengvidhya <i>et al.</i> (1988) (b) ⁽³⁷⁾	3	Yes	14/14	SDL	None	8 weeks	6.88	3.55	Yes
Rahmani <i>et al.</i> (1999) ⁽²²⁾	2	Yes	30/22	GP	Garlet	12 weeks	6.92	2.69	No
Rotzsch <i>et al.</i> (1992) ⁽²³⁾	4	Yes	12/12	GP	Kwai [®]	6 weeks	Unknown	1.58	No
Santos & Grünwald (1993) ⁽²⁴⁾	3	Yes	25/27	GP	Kwai [®]	6 months	6.94	1.65	Yes
Saradeth <i>et al.</i> (1994) ⁽²⁵⁾	4	Yes	31/37	GP	Kwai [®]	15 weeks	5.62	1.19	No
Sattitvipawee <i>et al.</i> (2003) ⁽²⁶⁾	4	Yes	70/76	GE	None	12 weeks	6.66	1.19	Yes
Simons <i>et al.</i> (1994) ⁽³³⁾	4	Yes	28/28	GP	Kwai [®]	12 weeks	6.72	1.53	Yes
Steiner <i>et al.</i> (1996) (a) ⁽³⁴⁾	4	Yes	17/17	AGE	None	26 weeks	6.30	2.44	Yes
Steiner <i>et al.</i> (1996) (b) ⁽³⁴⁾	4	Yes	24/24	AGE	None	17 weeks	6.30	2.44	Yes
Superko & Krauss (2000) ⁽²⁷⁾	2	Yes	25/25	GP	Kwai [®]	12 weeks	6.19	1.45	Yes
Tanamai <i>et al.</i> (2004) (a) ⁽³⁵⁾	4	Yes	45/45	GE	None	13 weeks	7.34	1.74	Yes
Tanamai <i>et al.</i> (2004) (b) ⁽³⁵⁾	4	Yes	55/55	GE	None	13 weeks	7.34	1.45	Yes
Vorberg & Schneider (1990) ⁽²⁸⁾	3	Yes	20/20	GP	Kwai [®]	16 weeks	7.49	2.18	No
Williams <i>et al.</i> (2005) ⁽³⁶⁾	4	Yes	15/15	AGE	Kyolic	2 weeks	4.40	1.30	No
Zhang <i>et al.</i> (2000) ⁽²⁹⁾	3	Yes	14/13	GO	Cardiomax	16 weeks	4.61	0.62	No
Zhang <i>et al.</i> (2001) ⁽³⁰⁾	3	Yes	19/21	GO	Cardiomax	11 weeks	4.82	0.96	No

TC, total cholesterol; GP, garlic powder; GO, garlic oil; AGE, aged garlic extract; SDL, spray-dried garlic; GE, garlic extract.

Tableau 8 : Caractéristiques des études incluses, d'après (12)

Par contre, les critères concernant les patients des études n'ont pas été cités explicitement. Les types de préparations d'ail ont été variées, y compris de la poudre d'ail, de l'huile d'ail, de l'extrait d'ail vieilli et de l'ail séché par pulvérisation. Des mesures hygiéno-diététiques (conseils alimentaires) ont été mises en place dans la moitié des essais inclus. Les périodes de sevrage dans les essais croisés allaient de 0 à 4 semaines. La durée des essais était de 2 à 26 semaines. La qualité des ECR a été évaluée (randomisation, la répartition en aveugle, et le suivi ont été évalués), mais le nombre d'auteurs ayant participé est inconnu. Au total, 25 ECR ont été considérés comme ayant une haute qualité méthodologique.

Résultats.

L'ail, par rapport au placebo, a été associé à une réduction modeste mais significative des taux de

- Cholestérol total : différence moyenne pondérée -0,19 mmol/L, IC à 95% ; hétérogénéité, test I² = 64,3% ; 28 ECR ;
- Triglycérides : différence moyenne pondérée -0.11mmol/L, IC à 95 %, hétérogénéité, test I² = 26,7% ; 28 ECR ;

L'ail ne présentait pas d'effets significatifs sur les taux de LDL ou de HDL, bien que très modestes réductions des taux de LDL et de très modestes élévations des taux de HDL aient été notées.

	Effect size (mmol/l)	95 % CI (mmol/l)	I^2 (%)	Egger bias
Total cholesterol	-0.19	-0.33, -0.06	64	$P = 0.38$
LDL	-0.059	-0.151, 0.032	24	$P = 0.18$
HDL	0.025	-0.001, 0.051	9.6	$P = 0.60$
TAG	-0.11	-0.19, -0.03	26.7	$P = 0.87$

Tableau 9 : Résultats de la méta analyse, d'après (12)

Aucune preuve de biais de publication n'a été trouvée. L'analyse des sous-groupes a suggéré qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les effets de l'ail sur le cholestérol total, les LDL, les HDL et les triglycérides par rapport à la qualité des essais, leur durée, le type / marque d'ail, le cholestérol total de référence, les triglycérides de référence, et les mesures hygiéno-diététiques (conseils diététiques).

Discussion. Il y a des limites dans cette publication.

Premièrement, bien que les auteurs aient voulu inclure uniquement des études en double aveugle afin d'augmenter la validité des résultats, de nombreuses études ne décrivent pas comment les patients ont été aveuglés (or l'ail, avec son odeur typique, est délicat à masquer). Certaines études rapportent l'utilisation de comprimés de placebo pulvérisé avec une petite quantité d'ail pour duper les sujets mais beaucoup ne l'ont pas fait. Il existe donc une possibilité que des études avec un niveau d'aveuglement inadéquat aient été incluses, et donc la pertinence des résultats peut être affaiblie.

Ensuite, tant l'analyse des taux de cholestérol total et de triglycérides a montré une hétérogénéité statistique modérée (<75%), ce qui n'est pas surprenant compte tenu de la variété des préparations d'ail utilisées et la diversité des conceptions d'étude incluses. Cependant, ils ont employé des analyses de sous groupe pour sonder les sources potentielles d'hétérogénéité. L'effet de l'ail sur le cholestérol total était plus marqué dans les études de 12 semaines, les études utilisant de la poudre d'ail, les études avec sujets aux taux de triglycérides élevés, et lorsque les mesures hygiéno-diététiques n'étaient pas utilisées. L'effet de l'ail sur les triglycérides était plus marqué dans les études de qualité inférieure et lorsque les mesures hygiéno-diététiques n'étaient pas utilisées.

Conclusion. Selon les auteurs, **l'ail réduit le cholestérol total dans une modeste mesure (présomption scientifique)**, un effet entraîné principalement par les réductions modestes des triglycérides, et sans baisse des LDL ou élévation des HDL sensible. Toujours selon eux, à l'avenir, les études devraient être menées afin évaluer l'impact, sur

le profil lipidique, de la complémentation en ail en association avec des statines ou des fibrates.

Évaluation. Les experts du *Centre for Reviews and Dissemination* de la collaboration Cochrane estiment que malgré les quelques faiblesses de la publication, **les conclusions des auteurs semblent être fiables.**

3.1.3 Effet sur la glycémie :

Nous n'avons pas trouvé de revue systématique et méta analyse d'ECR étudiant l'effet hypoglycémiant de préparation d'ail sur la bibliothèque Cochrane. Un protocole « *Garlic for diabetes mellitus* » a été publié en 2012 par le groupe éditorial *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group* afin de l'étudier mais les résultats ne sont pas encore parus. Par contre, nous avons trouvé quelques ECR étudiant les effets de mono préparation d'ail sur des patients DT2, **répondant aux critères d'inclusion de la CENTRAL.** Nous discuterons des deux plus récents.

- Un ECR publié en 2011 (63) a été mené sur 20 patients (40-60 ans) DT2 nouvellement diagnostiqués.

Description. Les patients diabétiques ont été divisés en deux groupes comprenant chacun 10 patients. Un nombre égal de personne en bonne santé de même catégorie d'âge a aussi été étudiée constituant le groupe contrôle. On a donc eu un groupe de 10 personnes saines, un groupe de 10 personnes DT2 et un groupe de 10 personnes DT2 qui ont reçus 3 gousses d'ail cru (1 gousse=1,2 g) une fois par jour par voie orale le matin en état de jeûne (12-14 heures) pendant 30 jours. Des échantillons de sang ont été obtenus et analysés à partir des individus sains et des patients diabétiques, avant et après l'intervention. Ils ont étudié l'effet de l'ail sur la glycémie, le profil lipidique, le taux de *Thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS), et l'activité des enzymes antioxydantes Superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT) et Glutathion peroxydase (GPx).

NB : Les TBARS sont formées comme sous-produit de la peroxydation des lipides qui peuvent être détectés par dosage. Les espèces réactives de l'oxygène ont une demi-vie très courte et sont ainsi difficiles à mesurer directement. Au lieu de cela, on mesure les produits des dommages causés par le stress oxydatif, comme les TBARS.

Résultats.

- Effet de l'ail sur la glycémie et le taux de TBARS : il y a eu une augmentation significative des niveaux de glycémie et de TBARS chez les patients diabétiques non traités par rapport au groupe contrôle. Par contre, l'administration de l'ail cru a diminué de manière significative les niveaux de glycémie et TBARS par rapport au groupe de DT2 non traités.
- Effet de l'ail sur le profil lipidique : Il y a eu une élévation significative des taux de cholestérol total, LDL, triglycérides et une réduction du taux de HDL observée chez les patients DT2 non traités par rapport au groupe contrôle. La complémentation avec de l'ail cru a significativement diminué l'augmentation des taux de cholestérol total, triglycérides, LDL et augmenté les taux de HDL par rapport au groupe de DT2 non traités.
- Effet de l'ail sur le statut antioxydant : Il y a eu une réduction significative de l'activité de la SOD, CAT et GPx dans les érythrocytes chez le DT2 non traité par rapport au groupe contrôle. L'administration de l'ail cru a augmenté significativement l'activité de la SOD, CAT et GPx dans les érythrocytes par rapport au groupe de DT2 non traités.

Discussion. L'action hypoglycémiante de l'ail pourrait peut-être due à une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas (ceci pourrait être attribué à l'amélioration du système antioxydant des cellules β), ou par une amélioration de la sensibilité à l'insuline des tissus hépatiques et extra hépatiques.

Conclusion. Selon les auteurs, il peut être suggéré que l'administration de l'ail chez les patients DT2 peut diminuer la glycémie et augmenter l'activité des enzymes antioxydantes. Toujours selon eux, l'ail en tant qu'additif alimentaire (complémentation) peut être recommandé dans les mesures hygiéno-diététiques, en utilisation à long terme car sans effets toxiques.

- Un autre ECR a été publié en 2013 (64) afin d'évaluer l'effet anti-hyperglycémiant, hypolipémiant, anti-inflammatoire, et l'amélioration du contrôle glycémique de l'ail chez 60 patients DT2 souffrant d'obésité.

Description. Les patients (entre 40 et 75 ans) ont été divisés en deux groupes de 30 chacun. Le groupe 1 a reçu des comprimés de metformine 500 mg deux ou trois fois par jour après les repas, et le groupe 2 a reçu des comprimés de metformine, 500 mg deux ou

trois fois par jour après les repas avec une capsule d'ail (fabriqué par la société pharmaceutique Himalaya, Bangalore, Inde) de 250 mg matin et soir. Au début de l'étude, les mesures de la glycémie à jeun et post prandiale, de l'hémoglobine glycosylée, des taux d'adénosine désaminase sériques et du profil lipidique ont été effectués systématiquement chez chaque patient.

NB : une association directe entre des niveaux élevés de protéine C-réactive (CRP) et de l'adénosine désaminase sériques chez les patients atteints de DT2 non contrôlé et des complications à long terme a été récemment démontrée.

Les patients ont été suivis pendant 12 semaines, avec un suivi de la glycémie à jeun et postprandiale toutes les 2 semaines, et le suivi des autres paramètres à la fin de l'étude. Les patients ont été invités à entreprendre un contrôle de leur alimentation, à pratiquer de l'exercice physique régulièrement, et à exclure la consommation d'ail pendant l'intervention.

Résultats. Les résultats ont montré que la metformine seule et metformine associée à de l'ail réduisent la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale de manière significative, avec un plus grand pourcentage de réduction pour l'association metformine + ail. Cependant, les modifications observées sur les taux d'HbA1c n'étaient pas significatives. Une baisse des taux du cholestérol total, des triglycérides et des LDL et une augmentation des HDL ont été plus prononcées chez les patients traités par metformine + ail. De même, la baisse des taux de CRP et d'adénosine désaminase était plus grande chez les patients prenant de la metformine + ail que chez les patients prenant de la metformine seule.

Conclusion. Selon les auteurs, l'ail semble avoir des propriétés anti-hyperglycémiques. De plus, la diminution des taux de la protéine C-réactive et de l'adénosine désaminase sériques avec l'ail suggère qu'il peut être un agent adjuvant utile pour fournir un bon contrôle glycémique et dans la PEC et la prévention des complications du DT2 à long terme. Cependant, toujours selon eux, plus d'études cliniques utilisant l'ail en combinaison avec différents agents antidiabétiques sont nécessaires pour explorer davantage les bienfaits de l'ail chez les patients DT2.

- **Évaluation.** L'ail semble avoir un potentiel anti-hyperglycémiant prometteur, mais la preuve des essais cliniques est jusqu'ici insuffisante (**faible niveau de preuve**). Les monographies de l'ail consultées ne mentionnent d'ailleurs pas cette indication. Un examen systématique de tous les essais randomisés disponibles pourrait aider les

professionnels de la santé ainsi que les patients à définir si l'utilisation de l'ail chez les patients DT2 est justifiée.

3.1.4 En pratique.

Bien que les effets de l'ail soient modestes, ils semblent être multiples. Les preuves sont de niveau intermédiaire concernant les effets sur la tension et le profil lipidique et sont de faible niveau concernant les effets chez le diabétique, donc la complémentation d'ail en association aux mesures hygiéno-diététiques ne peut pas être recommandée en clinique. Néanmoins, étant donné son innocuité (sécurité acceptable car attesté par une utilisation de longue date sans problème majeur signalé), l'ail reste intéressant et peut donc constituer une approche complémentaire chez toute personne, du profil sain au profil athéroscléreux, hypertendu, dyslipidémique, ou diabétique. D'ailleurs, la Commission E allemande, l'ESCOP et l'OMS reconnaissent l'usage de l'ail comme adjuvant aux mesures hygiéno-diététiques contre l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et en prévention des troubles vasculaires liés au vieillissement dont l'athérosclérose. On ne sait pas par contre si cette complémentation se concrétisera au fil des années par une réduction de la prévalence de l'athérosclérose ou des accidents cardiovasculaires (des ECR à long terme et à plus grande échelle sont nécessaires pour tester l'efficacité de l'ail sur la morbidité cardiovasculaire).

Notes.

- La plupart des études ont utilisé de l'ail en poudre à des doses de 600-900mg par jour, fournissant potentiellement 3.6-5.4 mg d'allicine. En comparaison, les gousses d'ail frais d'environ 2g donnent 5-9 mg d'allicine.
- Les différentes préparations d'ail ont apparemment une efficacité variable : par exemple, des taux d'allicine inférieurs ont été trouvés dans l'extrait d'ail vieilli ou traité thermiquement ce qui peut limiter ses propriétés. Par conséquent, il est conseillé d'utiliser des préparations normalisées d'ail afin de potentialiser au maximum les effets.
- La complémentation avec des préparations d'ail par rapport à l'ail cru offre l'avantage de réduire ou d'éviter une odeur d'ail dans l'haleine et la sueur, et évite aussi la destruction possible des composés actifs dans un processus de cuisson.
- L'usage doit être régulier et il faut donc en consommer tous les jours car les résultats intéressants apparaissent généralement après plusieurs mois. L'usage occasionnel ne confère, quant à lui, pas de résultats.

- Si un patient choisit l'ail, il faut l'informer que les risques de ce traitement sont faibles mais qu'il vaut mieux quand même être prudent et d'éviter de consommer de l'ail (aliment et/ou compléments) avant et après une intervention chirurgicale, ou en cas de traitement anticoagulant, en raison d'un risque hémorragique éventuel.

3.2 Curcuma, *Curcuma longa* L., famille des *Zingiberaceae*

Origine du curcuma (65). Connu depuis des millénaires, principalement en Asie, le curcuma est utilisé comme épice mais aussi comme plante médicinale. C'est un des constituants du « curry » (avec la coriandre, la cannelle, la muscade, le gingembre, etc.). L'une des molécules actives, la curcumine, est un colorant jaune (E100) très utilisé dans l'alimentation (moutardes, fromages, pâtisseries).

Partie active du curcuma. C'est le rhizome.

Composition chimique du curcuma (57,65). Huile volatile jaune pâle à jaune-orange (6%) composé d'un certain nombre de monoterpènes et sesquiterpènes, dont zingibérène, curcumène, α -et β -turmérone, entre autres. Les principaux colorants (5%) sont des curcuminoïdes, (50 à 60%). Ce sont un mélange de curcumine, monodesmethoxycurcumine et bisdesmethoxycurcumine.

Monographies	Indication du curcuma
OMS (57) :	La monographie ne mentionne pas de propriétés bénéfiques sur le plan cardiovasculaire
HMPC	La monographie ne mentionne pas de propriétés bénéfiques sur le plan cardiovasculaire
ESCOP (58) :	La monographie ne mentionne pas de propriétés bénéfiques sur le plan cardiovasculaire
Commission E (59) :	La monographie ne mentionne pas de propriétés bénéfiques sur le plan cardiovasculaire
IESV (65) :	Athérome et athérosclérose (baisse des dépôts lipidiques aortiques et des taux sanguins lipides peroxydés), DYSL (baisse du taux de LDL et augmentation du taux de HDL)

Pharmacopée européenne et française. Le rhizome entier débarrassé des racines et de la partie externe de l'écorce, cuit à l'eau bouillante ou à la vapeur, séché,

de *Curcuma longa* L. est inscrit à la Pharmacopée européenne. La *Teneur en huile essentielle* doit être au minimum 25 mL/kg (drogue anhydre) et en *dérivés du dicinnamoylméthane, exprimés en curcumine* doit être au minimum 2,0 pour cent (drogue anhydre) (52). Les rhizomes de curcuma sont inscrits sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française (60).

	Curcuma
Posologie	IESV : en mono-préparation, 1 à 2 càc/jour d'EPS Association possible avec l'olivier, ou avec artichaut + chardon marie, EPS 1 à 2 càc/jour pendant 3 mois à renouveler et/ou adapter selon la clinique
CI	Obstruction des voies biliaires En cas de calculs biliaires, utiliser seulement après consultation médicale Hypersensibilité à la substance
EI	Des cas de dermatite allergique ont été rapportés chez les personnes qui étaient régulièrement exposées à la substance ou prédisposées aux dermatites. Des symptômes légers de sécheresse de la bouche, flatulence et d'irritation gastrique peuvent survenir. La fréquence n'est pas connue.
Interactions diverse et IM	Eventuellement les antiagrégants plaquettaires
Grossesse et allaitement	Par mesure de précaution, ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement sauf sur avis médical
Sécurité	Des tests de toxicité sur la reproduction, la génotoxicité et la cancérogénicité n'ont pas été réalisés. Néanmoins, la sécurité a été attestée par une utilisation traditionnelle de longue durée. La sécurité peut donc être décrite comme acceptable.

3.2.1 Intérêt chez le patient souffrant de DT2

- L'interrogation de la bibliothèque Cochrane nous a donné un ECR (**CENTRAL**), publié en 2014 (66) qui a étudié les effets de la curcumine chez les patients DT2 souffrant d'athérosclérose.

Description. Les conditions cardiovasculaires associées à une inflammation, telles que l'athérosclérose, sont fréquents chez les patients diabétiques. Les auteurs ont donc cherché à étudier l'efficacité et l'innocuité de la curcumine extraite du curcuma, comme agent d'intervention pour réduire les risques pour l'athérogenèse dans le DT2. Pour étudier cet effet anti inflammatoire (via une augmentation de l'adiponectine et la réduction de la leptine), et pour déterminer la potentielle indication de cette plante dans la prévention de l'athérosclérose chez les patients diabétique, les auteurs ont mis en place un ECR en double aveugle contrôlé par placebo (bras parallèles).

NB : Les taux (réduction de l'adiponectine et augmentation de la leptine) de ces deux cytokines ont montré être des contributeurs majeurs pour le développement de l'athérosclérose.

240 patients atteints de DT2 ont été sélectionnés dans une étude de 9 mois. Pendant les 3 premiers mois, tous les sujets ont été formés par des nutritionnistes afin qu'ils effectuent le même type de diète et d'exercice physique. Après cette étape préalable, les sujets ont été randomisés en deux groupes : un « groupe curcumine » et un « groupe placebo ». Tous les participants ont été invités à prendre trois capsules (250mg de curcumine ou 250mg d'amidon placebo) deux fois par jour (total de six capsules par jour) pendant 6 mois. Le principal résultat des activités antiathérogènes a été évalué par la vitesse de l'onde de pouls, mesuré dans les deux groupes.

NB : La vitesse d'onde de pouls est un marqueur bien accepté utilisé pour évaluer l'état de l'athérosclérose et le suivi des traitements antiathérogène. Elle transcrit une rigidité artérielle, et reflète les dysfonctions endothéliales.

De plus, les activités anti-inflammatoires ont été évaluées par les mesures des taux d'adiponectine et de leptine. D'autres paramètres ont aussi été évalués : niveaux d'acide urique et de triglycérides, obésité abdominale. Les mesures ont été effectuées au départ, à 3 mois et à 6 mois. Au final, le groupe curcumine comprenait 107 patients et le groupe placebo 106.

Résultats.

- Le traitement avec la curcumine a amélioré significativement la vitesse d'onde de pouls, et a augmenté significativement le taux d'adiponectine et diminué significativement le taux de leptine, par rapport au groupe placebo.
- Evaluations des paramètres métaboliques liées aux risques athérogènes : dans le groupe traité avec la curcumine, les profils métaboliques (triglycérides et d'acide urique) et l'obésité abdominale étaient significativement inférieurs à ceux dans le groupe placebo. Bien que non statistiquement significatifs, les indicateurs de

l'obésité, tels que l'indice de masse corporelle et l'obésité abdominale semblaient être plus faibles dans le groupe traité par la curcumine. Les taux de LDL et cholestérol total dans le groupe curcumine ont montré une tendance plus faible, tandis que le taux de HDL a montré une tendance plus forte, par rapport à ceux du groupe placebo.

- De plus, les résultats ont indiqué que l'extrait de curcumine peut être utilisé pendant une période de 6 mois de façon sécuritaire, car sans aucun effet indésirable grave.

En résumé, une complémentation avec de la curcumine pendant 6 mois dans population DT2 réduit les risques athérogènes.

Conclusion. Pour être en mesure de démontrer clairement l'efficacité et la sécurité d'une plante, celle-ci doit être rigoureusement testée dans un ECR à grande échelle. Dans leur publication, les auteurs ont constaté les effets bénéfiques d'un traitement par la curcumine de 6 mois concernant les risques athérogène chez les patients DT2. Ils ont également démontré que l'intervention a été bien tolérée, avec très peu d'effets indésirables. En raison de ses avantages et de la sécurité, les auteurs proposent que l'extrait de curcumine puisse être utilisé comme agent anti-athérosclérose chez les patients DT2 en compléments des mesures hygiéno-diététiques.

Évaluation. Le niveau de preuve reste faible. D'autres études sont nécessaires et un examen systématique de tous les essais randomisés disponibles pourrait aider les professionnels de la santé ainsi que les patients à définir si l'utilisation du curcuma chez les patients DT2 est justifiée.

3.3 Association Ail (*Allium sativum* L. *Liliaceae*) et Curcuma (*Curcuma longa* L. *Zingiberaceae*)

3.3.1 Propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiantes

L'ail et le curcuma sont réputés traditionnellement pour avoir des effets positifs contre les MCV, et notamment en ayant des activités sur les dyslipidémies et le DT2. L'interrogation de la bibliothèque Cochrane nous a donné deux ECR (**CENTRAL**) qui ont étudié les effets de l'association Ail/Curcuma sur le profil lipidique pour l'un et sur le profil lipidique et la glycémie pour l'autre.

- Les auteurs d'un premier ECR, publié en 2013 (67), ont comparé l'effet anti-cholestérol de la combinaison d'extrait ail + curcuma à la dose de 2,4g/j avec un médicament hypolipédiant standard, la simvastatine.

Description. 50 personnes ont été recrutées et randomisées en deux groupes parallèles pour 14 semaines au total. Les patients, hommes et femmes, étaient âgés de plus de 35 ans, dyslipidémiques et n'avaient jamais reçu de traitement hypolipémiant. La première phase, d'une durée de deux semaines, comportait des conseils diététiques et d'exercice physique, ainsi que l'interdiction de consommer une quelconque médication hypolipémiante. Dans la phase d'intervention, les patients du groupe « ail-curcuma » (n = 19 au final) ont reçu matin et soir trois capsules d'extrait d'ail et de curcuma (une capsule contient 200mg d'extrait d'ail et 200mg d'extrait de curcuma) et les patients du groupe simvastatine (n = 20 au final) ont reçu trois capsules de placebo le matin et une capsule de 5 mg de simvastatine avec deux capsules de placebo le soir, pendant 12 semaines. Une visite toutes les deux semaines était prévue pour évaluer notamment le profil lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides), le poids corporel, la TA et une évaluation des fonctions hépatique et rénale.

Résultats.

- Profil lipidique : il y a eu une décroissance significative du cholestérol total et du LDL dans les deux groupes mais celles du groupe simvastatine étaient plus grandes. L'effet sur les triglycérides dans les deux groupes était comparable. Basés sur le profil lipidique en globalité, 68,42% des patients du groupe ail+curcuma et 85% des patients du groupe simvastatine ont montré une amélioration du profil lipidique mais la différence entre les deux n'est pas significative.
- Indice de masse corporelle : les patients du groupe ail+curcuma ont montré une réduction significative de l'IMC tandis que le groupe simvastatine ne l'a pas montré mais la différence entre les deux groupes n'est pas significative.
- Autres paramètres : Il n'y a pas eu de changement significatif sur la TA dans les deux groupes, même si une tendance à la décroissance a été observée dans le groupe ail+curcuma.
- Effet secondaires : le nombre de patients avec des EI était plus important dans le groupe simvastatine (plaintes musculaires comme crampes et douleurs) que dans le groupe ail+curcuma (troubles gastro intestinaux mineurs comme constipation, nausées, vomissements, etc.).

Discussion. L'ail est reconnu pour avoir des effets anti hypertenseurs bien que cette étude n'a pas révélé des effets significatifs sur la TA, dans les deux groupes par ailleurs. L'absence de cet effet de l'ail pourrait s'expliquer par un dosage plus faible que dans les études qui démontrent l'effet hypotenseur.

L'extrait d'ail et de curcuma était mieux toléré que la simvastatine et il y a eu même une amélioration de la fonction du foie à la fin de l'étude dans le groupe ail+curcuma. Au final, l'ail et le curcuma sont connus pour protéger la fonction hépatique tandis que les statines sont connues pour provoquer dans certains cas des problèmes hépatique comme une élévation des transaminases par exemple.

Conclusions. Selon les auteurs, les résultats ont montré que les extraits d'ail + curcuma, en plus d'être bien tolérés, pourraient améliorer le profil lipidique de façon comparable à la simvastatine.

- Le deuxième ECR, publié en 2010 (68), a évalué l'efficacité et l'innocuité de la combinaison d'extraits d'ail+curcuma en tant qu'agents anti-hyperglycémiques et anti-hyperlipidémiques des patients DT2 et dyslipidémiques.

Description. 108 patients (hommes et femmes) âgés de 35 à 70 ans, avec un DT2 et une DYSL, ont été recrutés. Leurs valeurs basales (glycémie et profil lipidique) ont été mesurées. Pendant 2 semaines avant l'intervention, les patients ont été soumis à un régime alimentaire et de l'exercice physique (mesures hygiéno-diététiques). Ceux dont les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas amélioré leur glycémie ou leur profil lipidique (n=47) ont été randomisés en différents groupes qui ont reçu un dosage différent. Le groupe A avec 1.2 g (2 capsules avec 200 mg d'extrait alcoolique de curcuma et 200 mg d'extrait alcoolique d'ail + une capsule placebo le matin et 1 capsule ail+curcuma et 2 capsules placebo le soir) le groupe B avec 1.6 (2 capsules ail+curcuma et une capsule placebo matin et soir) et le groupe C avec 2.4 g (3 capsules ail+curcuma matin et soir) par jour pendant 12 semaines. Toutes les deux semaines, les valeurs de glycémie et le profil lipidique ont été évalués. Les fonctions hépatiques et rénales ainsi que des tests hématologiques ont été performés aussi pour s'assurer de la sécurité des plantes.

Résultats. Au final, 32 patients (DT2, DYSL, et obèse) ont participé à l'intervention : groupe A n=11, groupe B n=10 et groupe C n=11.

Dans les 3 groupes, une réduction de la glycémie à jeun a été observée mais elle n'était pas significative. La glycémie post prandiale (2h) n'a pas diminué de manière significative

dans les groupe A et B mais elle l'a été dans le groupe C (22,68%, $p=0,032$). L'HbA1c a diminué de manière significative également dans le groupe C (2,77%, $p=0,025$).

A la semaine 8, il a été observé une diminution significative du cholestérol total dans le groupe A. Le taux de LDL a diminué dans les trois groupes, mais de manière non significative. Le taux de HDL a augmenté de manière significative dans les groupes A et C aux semaines 10 et 12 respectivement. L'IMC a diminué significativement dans les trois groupes.

La complémentation a été bien tolérée et aucun EI majeur n'a été observé durant l'intervention.

Discussion. Les auteurs supposent que les EI de l'ail pourraient être atténués par le curcuma. Par exemple, les troubles gastro-intestinaux causés par l'ail pourraient être atténués par le curcuma qui lui améliore la fonction gastro-intestinale. Le curcuma stabiliserait également la dégradation chimique de l'allicine dans l'extrait d'ail vers et réduirait par conséquent la mauvaise odeur de l'haleine et de la sueur causé par les composé sulfurique de l'ail.

Conclusion. Les auteurs concluent en disant que la combinaison d'ail + curcuma pourrait réduire les valeurs de glycémie, améliorer le contrôle glycémique via la diminution du taux d'HbA1c ainsi qu'améliorer le profil lipidique chez les patients DT2 avec DYSL. L'IMC est aussi amélioré significativement. La sécurité est acceptable car l'administration des extraits a été bien tolérée.

- Ces deux ECR semblent indiquer des effets anti-hyperlipidémiques et anti-hyperglycémiques chez des patients diabétiques et dyslipidémiques mais l'échantillon est trop faible afin de pouvoir attester d'un effet certain (faible niveau de preuve). De plus, il s'agit d'études comparatives (entre trois doses ou avec un médicament) et non *versus* placebo. En outre, ces études ne permettent pas de déterminer si l'association peut être bénéfique chez les patient asymptomatiques ou aux valeurs limites ou si des bénéfices sur la morbidité cardiovasculaire pourraient être observés. Ainsi, d'autres études sont nécessaires et un examen systématique de tous les essais randomisés disponibles pourrait aider les professionnels de la santé ainsi que les patients à définir si l'utilisation de cette association est bénéfique sur le plan cardiovasculaire.

3.4 Olivier : *Olea europaea* L., famille des *Oleaceae*

Origine. L'olivier est une plante qui a accompagné le développement de la civilisation méditerranéenne. On en trouve la trace historique avant même la naissance de l'écriture. Cet arbre a de tout temps été cultivé pour son huile, utilisée en alimentation mais aussi en médecine (vertus antiseptiques), en cosmétique et en parfumerie. L'utilisation médicinale des feuilles d'olivier est d'introduction plus récente, en particulier pour améliorer la circulation sanguine, ainsi que pour prévenir et traiter l'hypertension artérielle et l'athérosclérose. L'olivier pousse principalement dans les pays du sud de l'Europe, on peut aussi trouver des oliviers dans d'autres régions du monde comme la Californie, le nord de l'Afrique, le sud de l'Amérique latine ou l'Australie (69,70).

Partie active. Les parties utilisées sont les feuilles.

Composition chimique. Elle renferme des sels minéraux (calcium, etc.), des lipides, phospholipides et glycolipides, des triterpènes (acide oléanolique, etc.), des flavonoïdes (rutine, quercétine, kaempférol etc.), de l'hydroxytyrosol (composé phénolique aux propriétés antioxydantes) et notamment des secoiridoïdes comme l'oleaceine ou l'oleuropéine, et sa forme osidique l'oleuropéoside (ou oleuroside), composé amer typique de l'olivier. Ce constituant majeur est abondant, soit 60 à 90 mg par grammes de feuille sèche, et les propriétés de la plante y sont rapprochées. Néanmoins, à l'heure actuelle, le ou les mécanisme (s) d'action ne sont pas encore élucidé (69–71).

Monographies	Indication
OMS :	Aucune monographie de l'olivier n'est publiée à ce jour
HMPC (72) :	Usage traditionnel : utilisé pour favoriser l'élimination rénale de l'eau, dans les cas légers de rétention d'eau après qu'une quelconque pathologie grave ait été exclue par un médecin
ESCOP :	Aucune monographie de l'olivier n'est publiée à ce jour
Commission E (59) :	La monographie mentionne un effet antihypertenseur et diurétique mais indique que ces indications ne sont pas assez documentées
IESV (73) :	<ul style="list-style-type: none">- Hypertension artérielle légère à modérée- Athérombose en complément des prises en charge (PEC) habituelles- Intolérance au glucose et DT2 (en complément des PEC

	habituelles et en prévention des complications cardiovasculaires) - DYSL, en particulier avec élévation du LDL (en complément des PEC habituelles et en prévention des complications cardiovasculaires)
--	---

Pharmacopée européenne et française. La poudre séchée de feuille d'olivier est inscrite à la Pharmacopée européenne. La teneur en oleuropéine doit être de 5% au minimum (52). La feuille d'olivier est inscrite sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française (60).

Posologie	<p>CHMP : pendant 2 à 4 semaines,</p> <p><u>Tisane décoction</u> = 10 g de feuilles fraîches ou jusqu'à 5 g de feuilles sèches dans 150 ml d'eau bouillante, en décoction deux fois par jour. Temps de Décoction : laisser mijoter pour atteindre 100 ml de décoction. Doit être consommé chaud, matin et soir.</p> <p><u>Tisane infusion</u> = 7 à 8 g de feuilles sèches dans 150 ml d'eau bouillante en infusion, 3-4 fois par jour. Temps d'infusion : 30 minutes</p> <p><u>Feuilles broyées</u> = 6-10 g jusqu'à 3 fois par jour (jusqu'à 30g/j maximum)</p> <p><u>Poudre de feuilles</u> = 200-275 mg jusqu'à 3 à 5 fois par jour ou 210 à 400 mg 3 fois par jour (600-1375 mg/j maximum)</p> <p>IESV : en mono-préparation, 1 à 2 càc/jour extraits fluides de plantes fraîches standardisées en solution glycinée (EPS)</p> <p>Hypertension artérielle. Association possible avec avec l'aubépine, EPS 1 à 2 càc/jour pendant 3 mois à renouveler selon la clinique</p> <p>DYSL. Association possible avec l'artichaut, ou avec curcuma et chardon marie, EPS 1 à 2 càc/jour pendant 3 mois à renouveler et/ou adapter selon la clinique</p>
CI	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance et à d'autres plantes de la famille des Oléacées - Conditions nécessitant un apport de fluide réduit (par exemple une maladie cardiaque ou rénale sévère)
EI	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastriques occasionnels ; - Des pollinoses sous la forme d'une rhinite ou d'un asthme bronchique ont été rapportés (fréquence non connue).

Précaution	Si des symptômes cardiaques ou circulatoires apparaissent ou si des symptômes existant s'aggravent pendant l'utilisation de la plante, il faut arrêter la complémentation et un médecin doit être consulté
Interactions diverse et IM	Les effets de l'olivier pourraient potentiellement s'ajouter à ceux d'autres plantes, compléments, ou médicaments qui ont une action hypotensive ou hypoglycémiant. Bien que l'oleuropéine agisse comme inhibiteurs du cytochrome P450, des IM pharmacodynamiques n'ont jamais été rapportées.
Grossesse et allaitement	En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.
Sécurité	Des tests de toxicité sur la reproduction, la génotoxicité et la cancérogénicité n'ont pas été réalisés. Néanmoins, la sécurité a été attestée par une utilisation traditionnelle de longue durée et une littérature qui mentionne une bonne tolérance et aucun problème majeur. La sécurité peut donc être décrite comme acceptable.

3.4.1 Effets sur la TA

Deux études cliniques récentes ont donné des résultats prometteurs concernant l'effet hypotenseur de la feuille d'olivier. **Ces publications ont répondu aux critères d'inscription de la base de données CENTRAL.**

- Dans la première, publiée en 2008 (74), les auteurs ont testé un extrait de feuilles d'olivier comme complément alimentaire dans une étude incluant 40 jumeaux monozygotes (18 – 60 ans) ayant des valeurs tensionnelles limites (> 120/80 mmHg).

Description. Ce fut une intervention composée de deux interventions parallèles. Dans les deux bras, des jumeaux de chaque paire étaient assignés au hasard à différents groupes de traitement. Dans une des interventions, un groupe a pris un comprimé contenant 500 mg d'extrait de feuille d'olivier EFLA® 943 tous les jours au petit déjeuner et a été comparé avec un groupe témoin ne recevant pas de médicament, mais des conseils hygiéno-diététiques.

Dans l'autre expérience, un groupe prenant une dose de 500 mg a été comparé à un autre prenant 1000 mg (un matin et soir, chacun avec un repas). La durée de deux expériences était de 8 semaines. La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été mesurées au départ, après 1 semaine et deux semaines puis tous les quinze jours jusqu'à la fin de

l'étude. Le poids corporel, le glucose sanguin et le profil lipidique ont également été mesurées au départ, et après 4 et 8 semaines d'intervention. Les événements indésirables ont été surveillés et enregistrés tout au long de l'étude.

Résultats. La pression artérielle a changé de manière significative à l'intérieur des deux interventions, en fonction de la dose, avec des différences systolique moyenne inférieures ou égales à 6 mmHg (500 mg vs contrôle) et inférieures ou égales à 13 mmHg (1000 vs 500 mg), et des différences diastolique inférieures ou égales à 5 mmHg. Après 8 semaines, la PA moyenne est restée inchangé par rapport au départ chez le groupe « conseils hygiéno-diététiques » et le groupe à 500mg, mais a diminué de façon significative pour le groupe à 1000mg (137 ± 10 / 80 ± 10 *versus* 126 ± 9 / 76 ± 6). Les niveaux de cholestérol ont diminué pour tous les traitements, et de façon dose-dépendante significative pour les taux de LDL. Enfin, aucun des autres paramètres n'a montré des modifications importantes ou des tendances constantes.

Discussion. La PEC de l'hypertension artérielle vise à un diagnostic précoce suivi par des changements de style de vie adéquats (conseils hygiéno-diététiques) plutôt que les traitements pharmacologiques. Or cette étude a montré que l'apport d'extraits de feuille d'olivier à la dose de 1000 mg/j pendant 8 semaines a montré être nettement supérieur aux conseils hygiéno-diététiques chez les sujets souffrant d'hypertension limite.

Conclusion. Cette étude a permis de mettre en évidence l'effet antihypertenseur et l'effet hypolipémiant de l'extrait de feuille d'olivier chez l'homme.

- Une seconde étude a été publiée en 2011 (75). Cet essai clinique a été principalement conçu pour confirmer l'effet anti-hypertenseur de l'extrait de feuilles d'olivier EFLA® 943 en comparaison avec le captopril chez les patients légèrement hypertendus (140–159mmHg / <90mmHg ou entre 90 et 99mmHg). Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'étudier les effets hypolipémiant et à évaluer la sécurité et la tolérance de ces extraits chez les patients légèrement hypertendus. À la lumière des résultats d'une précédente étude (citée ci-dessus (74)) qui a démontré l'effet anti-hypertenseur de l'extrait de feuilles d'olivier et sa supériorité par rapport aux conseils hygiéno-diététiques, un ECR à deux bras impliquant des sujets non-répondant aux conseils hygiéno-diététiques seuls évaluant l'effet hypolipémiant et l'effet antihypertenseur de l'extrait de feuilles d'olivier en

comparaison avec le captopril chez des patients présentant une hypertension artérielle légère semblait nécessaire aux auteurs et a donc été mené.

Description. Une période de préparation de 4 semaines, avec des conseils diététiques uniquement, était nécessaire afin d'écarter les sujets qui y répondaient bien. La phase d'intervention, en double aveugle, a duré 8 semaines et a comparé deux groupes : l'un prenant 12,5 mg de captopril deux fois par jour au début, puis 25mg deux fois par jour si nécessaire suivant de la réponse du sujet au traitement, et l'autre prenant 500 mg d'extrait de plante deux fois par jour. La TA a été évaluée chaque semaine pendant les 8 semaines de traitement, tandis que du profil lipidique était évalué par intervalle de 4 semaines. 232 patients ont été recrutés au départ, et au final, le groupe olive comportait n=72 sujets et le groupe captopril comportait n=76 sujets. La PAS moyenne au départ était de 149,3±5.58 mmHg dans le groupe olivier et 148,4±5.56 mmHg dans le groupe captopril et les PAD moyennes étaient de 93,9±4,51 et 93,8±4.88 mmHg respectivement.

Résultats. Après 8 semaines de traitement, les deux groupes ont connu une réduction significative de la PAS et la PAD par rapport aux valeurs initiales, tandis que ces réductions n'étaient pas significatives entre les deux groupes. Les réductions de la PAS entre le début et la fin de l'étude étaient de -11,5 ± 8,5 et -13,7 ± 7,6 mmHg dans le groupe olivier et le groupe captopril respectivement, et celles de la PAD étaient de -4,8 ± 5,5 et -6,4 ± 5,2 mmHg respectivement.

De plus, une réduction significative des taux de triglycérides a été observée dans le groupe olivier, mais pas dans le groupe captopril. L'évaluation des paramètres de sécurité et de la survenue d'événements indésirables a montré que l'extrait de feuille d'olivier était sûr et bien toléré chez les patients.

Conclusion. En conclusion, l'extrait de feuilles d'olivier à la posologie de 500 mg deux fois par jour, était tout aussi efficace que le Captopril donné à sa dose efficace soit 12,5-25 mg deux fois par jour, pour abaisser la TA chez les sujets atteints hypertension légère.

- Conformément aux résultats de l'étude allemande, l'étude indienne a montré un effet bénéfique de l'extrait de feuille d'olivier chez les sujets avec une hypertension artérielle légère. En plus de ses effets bénéfiques sur la TA, l'extrait de feuilles d'olivier a également démontré son effet positif sur le profil lipidique des sujets pré hypertendus et atteint d'hypertension artérielle légère. Un tel effet favorable sur le cholestérol n'a pas été trouvé avec le captopril. La double action de l'extrait de

feuilles d'olivier à la fois pour réduire la TA et améliorer le profil lipidique est avantageuse, car des niveaux plus bas sont une cible pour la réduction du risque de MCV. L'évaluation de tous les paramètres de sécurité et la survenue d'événements indésirables ont montré que l'extrait de feuilles d'olivier était sécuritaire et bien toléré chez les patients.

D'autres études, impliquant en particulier les sujets atteints de dyslipidémie sont nécessaires pour confirmer l'effet de l'extrait sur le profil lipidique, et un examen systématique de tous les ECR disponibles pourrait aider les professionnels de la santé ainsi que les patients à définir si l'utilisation de cette plante est réellement bénéfique sur le plan cardiovasculaire.

3.4.2 Effets sur la glycémie

Les feuilles d'Olivier sont également utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter le diabète, mais il y a très peu de données portant sur les effets des extraits de feuille d'olivier sur l'homéostasie du glucose chez l'homme. Une étude publiée en 2013 (76) a permis d'évaluer les effets de la complémentation avec 51,1 mg oleuropéine + 9,7 mg hydroxytyrosol (polyphénols contenus dans la feuille d'olivier) par jour sur l'action de l'insuline et les facteurs de risque cardiovasculaire chez les hommes d'âge moyen en surpoids. **Cette publication a répondu aux critères d'inscription de la CENTRAL.**

Description. Il s'agit d'un ECR croisé, à double insu sur 46 participants (âgés de $46,4 \pm 5,5$ ans) visant à déterminer si la complémentation avec des polyphénols de feuilles d'olivier auraient une incidence sur les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables chez des hommes en surpoids (IMC de $28,0 \pm 2,0$), et qui en raison de leur masse corporelle sont susceptibles d'être résistant à l'insuline. En outre, des marqueurs plasmatiques impliqués dans le développement de MCV ont été étudiés. Les potentiels mécanismes qui sous-tendent les résultats cliniques ont également été examinés.

Au total, l'intervention a duré 30 semaines : dans une première phase de 12 semaines les patients ont été randomisés dans un groupe prenant avec soit des capsules d'extrait de feuille d'olivier, soit un placebo, puis après une période de sevrage de 6 semaines, ils ont participé à la deuxième phase de 12 semaines en prenant le traitement opposé à la première phase. Tous les participants ont été invités à ne faire aucune importante modification à leur mode de vie pendant toute la durée de l'intervention (régime alimentaire et activité physique). Au final, 45 sujets ont terminé l'intervention.

Résultats. La complémentation avec les extraits d'olivier a été associée à une amélioration de 15 % de la sensibilité à l'insuline (5,46 vs 4,73, $p = 0,024$) par rapport au placebo, ainsi qu'une amélioration de 28 % de la réactivité des cellules β pancréatique (5,45 vs 4,26, $p = 0,013$). Il n'y a pas eu d'importante modification du profil lipidique, de la TA, ni de l'épaisseur intima-media carotidienne.

Aucun EI majeur n'a été rapporté et les fonctions hépatiques et rénales n'ont pas été altérées.

Discussion. Les auteurs ont montré que la complémentation en polyphénols de feuilles d'olivier pendant 12 semaines améliore deux aspects de la régulation du glucose (à la fois l'action de l'insuline et sa sécrétion) dans une cohorte d'homme d'âge moyen en surpoids. Cette découverte est indépendante du style de vie (apports alimentaires et activité physique par exemple), de l'IMC, ou de la distribution grasseuse. Selon les auteurs, les effets observés dans cette étude avec les extraits de feuille d'olivier sont comparable aux thérapeutiques antidiabétiques communes (notamment la metformine), et ces résultats pourraient avoir une signification clinique pour les patients atteints de DT2. La complémentation a été bien tolérée.

Les points forts de cette étude reposent sur le fait qu'elle est une étude randomisée, en double aveugle, croisé et contrôlé par placebo, et qu'elle utilise des méthodes scientifiques rigoureuses. Les potentielles faiblesses comprennent une intervention relativement courte, qui pourrait avoir masqué des modifications physiopathologiques nécessitant de plus longues périodes pour se développer.

Conclusion. La complémentation en extrait de feuilles d'olivier pendant 12 semaines a amélioré significativement la sensibilité à l'insuline du pancréas et la capacité de sécrétion β - cellulaire chez les hommes d'âge moyen en surpoids à risque de développer le syndrome métabolique. Le niveau de preuve reste faible étant donné la taille de l'échantillon. Les recherches futures devraient évaluer les effets potentiels des polyphénols de feuilles d'olivier sur la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique (HbA1c) chez les patients souffrant de DT2, et comparer ces effets à des traitements conventionnels (par exemple la metformine).

3.4.3 En pratique

Les feuilles d'olivier auraient un effet diurétique, antihypertenseur et antidiabétique, principalement en raison de leur secoiridoïdes et notamment l'oleuropéine ainsi que de leurs composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes. De plus, avec leurs activités

antioxydantes qui contribuent à résister à l'oxydation et notamment des LDL, une action de soutien à la fonction cardiovasculaire est supposée.

Les feuilles d'olivier sont officiellement utilisées en Allemagne, en France, en Espagne ainsi que d'autres pays européens comme un remède traditionnel depuis plus de 30 ans sans problèmes de sécurité notoires et l'utilisation des produits peut être considéré comme sûre.

Note : Après des discussions au sein du CHMP, il a été reconnu que, du fait de l'usage traditionnel et de la légère « triple activité pharmacologiquement plausible » (diurétique, antihypertenseur et antidiabétique), les feuilles d'olivier pouvaient être considérées comme bénéfiques pour la fonction cardiovasculaire. Néanmoins, revendiquer ces bénéfices peut encourager les patients à l'auto-traitement. Ils échapperaient donc au système de santé et la surveillance médicale, du moins pendant un certain laps de temps. Or le patient n'est pas capable de distinguer une plainte fonctionnelle sans gravité d'un problème organique plus grave, qui nécessiterait une PEC médicale avec des médicaments cités dans les recommandations. Par conséquent, le CHMP a approuvé à la majorité l'indication diurétique uniquement (71). C'est la seule qui apparaît sur la monographie communautaire.

Il est aussi intéressant de noter que les feuilles d'olivier perdent leur activité au séchage, ainsi que lors du chauffage (par l'eau bouillante de la tisane par exemple). En effet, ils altèrent la composition qualitative et quantitative des feuilles, notamment en secoiridoïdes. Afin d'obtenir un effet thérapeutique optimal, il est mieux d'utiliser des extraits à base de plante fraîche. Seul un procédé adéquat (avec une extraction aqueuse suivie d'une extraction alcoolique à différents degré de dilution par exemple) permet la conservation de l'intégrité et de l'intégralité des principes actifs et utiles de la plante fraîche.

3.5 Aubépine, *Crataegus laevigata* DC. (syn. *C. oxyacantha* L.), *C. monogyna* Jacq., famille des *Rosaceae*.

Origine (69,70,77). D'origine eurasiatique, cet arbuste est répandu dans toutes les régions tempérées de l'hémisphère Nord où il s'installe volontiers à la lisière des boisés. On récolte les rameaux fleuris à la fin du printemps.

Partie active. Ce sont les sommités fleuries.

Composition chimique (69,70,77). Avec les sesquiterpènes, acides phénols, triterpènes acides, etc., les composés pouvant intervenir dans l'activité se répartissent en trois groupes :

- Flavonoïdes (1 à 2%) : hyperoside, rutine, vitexine, orientine, vicénines, etc. ;
- Proanthocynidols (2,5 à 4,5%) : procyanidine dimère B2 et trimère C1 ;
- Amines : phényléthylamine, tyramine, etc.

Monographies	Indication
OMS (77) :	Utilisations appuyées par des données cliniques = traitement de l'insuffisance cardiaque chronique congestive de phase II, tel que défini par la <i>New York Heart Association</i> Utilisations décrites dans les pharmacopées et dans les systèmes de médecine traditionnels = soutien des fonctions cardiaques et circulatoires
HMPC	Aucune monographie n'est publiée à ce jour
ESCOP (58) :	Extrait hydro alcoolique = traitement de l'insuffisance cardiaque chronique congestive de phase II, tel que défini par la <i>New York Heart Association</i> Tisanes et autres types de préparation = palpitation cardiaque d'origine nerveuses, soutien des fonctions cardiaques et circulatoires
Commission E (59) :	La monographie mentionne un effet antihypertenseur et diurétique mais indique que ces indications ne sont pas assez documentées.
IESV (78) :	- Hypertension artérielle légère à modérée - Eréthisme cardiaque de l'adulte (palpitations, tachycardie) - Insuffisance cardiaque de stades I et II

Pharmacopée européenne et française. Les rameaux florifères séchés, entiers ou coupés de *Crataegus monogyna* Jacq., *C. laevigata* DC. sont inscrits à la Pharmacopée européenne. La teneur en flavonoïdes totaux, exprimés en hyperoside doit être de 1,5% au minimum (52). Les sommités fleuries d'aubépine sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française (60).

Posologie	<p>OMS et ESCOP : 160-900 mg d'extrait sec hydro alcoolique (solvant d'extraction 45% d'éthanol ou 70% méthanol) normalisé pour contenir 18,75% de procyanidines oligomères (calculé comme épi-catéchine) ou 2,2% de flavonoïdes (calculé comme hypéroside) ; 1,0-1,5 g broyée sous forme d'infusion 3-4 fois par jour. Les effets thérapeutiques peuvent nécessiter 4-6 semaines de traitement continu</p> <p>ESCOP : 2 à 5g/j de plante en poudre ; 20 gouttes 2-3 fois/j de teinture ; 0,5 à 2g/j (60 à 120 gouttes) d'extrait fluide ; 50-300mg 3 fois/j d'extrait sec ; 50 gouttes 3 fois/j de macérât glycéринé.</p> <p>Commission E : 160-900 mg d'extrait sec (solvant d'extraction 45% d'éthanol ou 70% méthanol) normalisé (correspondant à 30-168,7mg de procyanidines calculée comme épi-catéchine ou 3,5-19,8mg de flavonoïdes calculé comme hyperoside) deux à trois fois par jour, pendant 6 semaines.</p> <p>IESV : EPS 1 à 2 càc/jour pendant 3 mois à renouveler selon la clinique</p> <p>Hypertension artérielle. Association possible avec l'olivier, EPS 1 à 2 càc/jour pendant 3 mois à renouveler selon la clinique</p>
CI	Hypersensibilité
EI	L'aubépine ne présente aucune toxicité aux dosages généralement recommandés et son usage prolongé ne semble entraîner aucun problème.
Précaution	Un diagnostic précis d'insuffisance cardiaque congestive doit être obtenu avant d'utiliser la plante. Il faut que le patient consulte un médecin si les symptômes s'aggravent, ou restent inchangés pendant plus de 6 semaines, ou une rétention d'eau apparaît dans les jambes. Le traitement doit être arrêté et un médecin consulté si une douleur se produit dans la région du cœur, irradiant aux bras, à abdomen supérieur ou du cou, ou en cas de détresse respiratoire.
Interactions diverse et IM	Les effets de l'aubépine pourraient s'ajouter à ceux de la digitale et d'autres plantes ayant un effet sur la fonction cardiaque. Les extraits normalisés d'aubépine interagissent avec les médicaments prescrits pour l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et l'arythmie, les vasodilatateurs (nitrates, réserpine, alpha-bloquants, par exemple),

	la digoxine et autres dérivés de la digitale (<i>Digitalis purpurea</i> L., famille des <i>Plantaginaceae</i>). Néanmoins, leur prise ne contre indique pas la prise d'extrait d'aubépine mais nécessite une surveillance médicale car la synergie peut occasionner des effets potentialisés.
Grossesse et allaitement	En raison du manque de données toxicologiques complètes, il vaut mieux recommander d'éviter les extraits d'aubépine en cas de grossesse et d'allaitement.
Sécurité	L'aubépine ne présente aucune toxicité aux dosages généralement recommandés et son usage prolongé ne semble entraîner aucun problème.

3.5.1 Effet chez le patient souffrant d'insuffisance cardiaque

Une revue systématique et méta-analyse Cochrane, et publiée en 2008 (79), a permis d'évaluer les avantages et les inconvénients qu'ont rapporté les ECR en double aveugle des extraits d'aubépine par rapport au placebo pour traiter les patients atteints d'IC. **Cette revue systématique répond aux critères d'inscription de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR).** Les revues systématiques Cochrane sont reconnues internationalement comme ayant le plus haut niveau de preuve parmi les sources de données de santé fondées sur des preuves.

Description. Les auteurs ont consulté les bases CENTRAL dans la Bibliothèque Cochrane (numéro 2, 2006), MEDLINE (1951 à juin 2006), EMBASE (1974 à juin 2006), CINAHL (1982 à juin 2006) et AMED (1985 à juin 2006). Aucune restriction de langue n'a été appliquée. Pour être incluses, les études devaient indiquer si elles étaient randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo et utiliser des mono-préparations à base d'extrait de feuilles et de fleurs d'aubépine. Deux évaluateurs ont sélectionné les études, procédé à l'extraction des données et évalué la qualité méthodologique des ECR de manière indépendante.

Quatorze essais ont satisfait à tous les critères d'inclusion et ont été inclus dans cette revue. Dans la plupart des études, l'aubépine a été utilisée comme adjuvant à un traitement conventionnel. Dix essais portant sur 855 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classes I à III de la New York Heart Association) ont fourni des données pouvant être incluses dans la méta-analyse.

Résultats. Sur les 14 études incluses, la charge de travail maximale était le résultat le plus fréquemment utilisé. La méta-analyse des essais qui ont présenté des données de charge de travail maximale a indiqué son importante augmentation chez les patients recevant l'extrait d'aubépine par rapport aux patients recevant le placebo : 5,35 Watt (Intervalle de confiance à 95% 0,71 à 10,00 - $p < 0,02$, $n = 380$).

Il n'y avait pas eu de preuve d'hétérogénéité entre les études ($p = 0,27$).

Des analyses de sensibilité ont été effectuées afin de tester la robustesse de ces résultats. Ils ont évalué les essais dans lesquels l'extrait d'aubépine était administré en plus d'autre médication (charge de travail de 2.9 Watt, Intervalle de confiance à 95% -1,38 à 7,18, $n = 282$) et les essais dans lesquels il n'était pas bien précisé si les patients avaient reçu d'autres médicaments (charge de travail maximale 12.36, Intervalle de confiance à 95% 3,72 à 21,00, $n = 98$).

Des données du produit fréquence cardiaque-pression artérielle, indice de la consommation myocardique en oxygène (pression systolique en mmHg fois la fréquence cardiaque par minute et divisé 100) étaient disponibles dans cinq essais et deux essais présentaient également des données de tolérance à l'effort. La méta-analyse de ces données suggèrent une réduction du produit fréquence cardiaque-pression artérielle (-19,22 mmHg / min, Intervalle de confiance à 95% -30,46 à -7,98, $n = 264$) et une augmentation de la tolérance à l'effort (122,76 Watt x min - Intervalle de confiance à 95% de 32,74 à 212,78, $n = 98$).

Des symptômes tels que l'essoufflement et la fatigue s'amélioraient significativement sous traitement à l'aubépine par rapport au placebo.

Aucune donnée n'était rapportée concernant la mortalité et la morbidité (tels que les événements cardiaques), à l'exception d'un essai qui rapportait des décès (trois dans le groupe du traitement, un dans le groupe témoin) sans apporter plus de détails.

Les effets indésirables signalés étaient rares, légers et transitoire et ils comprenaient des étourdissements/vertiges et des plaintes gastro-intestinales.

Discussion. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent que, comparativement au placebo, l'extrait d'aubépine augmente la charge de travail maximale chez les patients atteints d'IC chronique. Cette conclusion est cependant basée sur un petit nombre d'études et de patients. Néanmoins, les résultats secondaires (produit TA - fréquence cardiaque, tolérance à l'effort notamment) supportent aussi ces conclusions et suggère que l'extrait d'aubépine est supérieur au placebo en tant qu'adjuvant chez les patients souffrant d'IC chronique.

Il a été suggéré que l'extrait d'aubépine a un effet inotrope positif, diminue le temps de conduction auriculo-ventriculaire, et des augmentent le débit sanguin coronaire. Ces effets semblent similaires à ceux des inhibiteurs de la phosphodiesterase tels que l'amrinone (USA) et milrinone (Corotrope®) ou encore aux glycosides cardiotoniques. En outre, l'aubépine aurait des effets anti arythmique comparable à l'action des anti arythmique de classe 3 (amiodarone ou sotalol par exemple)

Les études cliniques et les études de surveillance post-commercialisation indiquent que de légers et peu fréquents EI chez les patients recevant des extraits d'aubépine. Bien que ces données suggèrent que l'extrait d'aubépine est relativement sûr, l'automédication est inappropriée chez les patients atteints d'IC, qui devraient être PEC par des professionnels de santé. Ceci conduit les auteurs à indiquer que les extraits d'aubépine ne sont pas des bons candidats en tant que médication « over the counter ».

Conclusion. Ces résultats suggèrent (présomption scientifique) un bénéfice significatif des extraits d'aubépine en tant qu'adjuvant au traitement standard dans les IC chroniques, notamment concernant de contrôle des symptômes (hypertension artérielle, essoufflement anormal au moindre effort et fatigabilité). Néanmoins, des conclusions plus formelles nécessitent des enquêtes plus approfondie, notamment pour évaluer la potentielle amélioration du pronostic des patients soumis au traitement. Les recherches futures devront donc chercher des implications cliniques et physiologiques aux extraits d'aubépine.

3.5.2 En pratique

Au total, l'aubépine semble être une plante active en pathologie cardiovasculaire. L'historique d'usage et les données cliniques démontrent indéniablement l'innocuité de l'aubépine. Dans la plupart des monographies de référence (OMS, ESCOP, Commission E, IESV), l'extrait d'aubépine est préconisé comme une option de traitement des cas précoces et mineurs de faiblesse cardiaque et d'insuffisance cardiaque (IC chronique de phases 1 et 2). Par contre, dans les stades avancés (III à IV selon l'échelle de la New York Heart Association) l'usage de l'aubépine n'est pas avantageux par rapport à la médication et son efficacité est mise en doute.

En Allemagne, les produits à base d'aubépine sont fréquemment prescrits aux personnes souffrant de troubles cardiaques, en complément des traitements habituels.

Notre avis. Pour les personnes âgées au cœur fatigué, qui sont suivies par un médecin, l'usage d'un extrait d'aubépine est une façon idéale de tirer tous les bénéfices d'un

traitement dans un premier temps : traiter la pathologie tout en évitant les EI et les IM. En effet, si avec le temps la pathologie s'aggrave, il sera toujours possible de remplacer l'extrait d'aubépine par une médication plus conventionnelle.

3.6 Autres plantes potentiellement intéressantes

3.6.1 Betterave, *Beta vulgaris* L., famille des *Amaranthaceae*

Les auteurs d'une étude publiée en 2013 (80), **disponible dans la base CENTRAL**, pensent qu'à l'échelon individuel, augmenter la consommation de betteraves rouges, pourrait améliorer la santé cardiovasculaire, puisque ces légumes à haute teneur en nitrates aideraient à abaisser la TA. Le mécanisme d'action reste méconnu.

Description. Cette étude est novatrice car c'est la première fois qu'une expérimentation avec ce jus riche en nitrate était menée chez des hypertendus avérés. La première partie de ce travail de recherche a été menée sur des rats. Elle a montré que le nitrate permettait de baisser significativement et de manière dose-dépendante, la TA chez les rats hypertendus. La seconde partie de l'étude a été sur 15 participants, âgés de 53 ans en moyenne. Deux groupes ont été constitués : un groupe a bu 250 ml de jus de betterave (environ 200 mg de nitrate) et un autre 250 ml d'eau. Le contrôle de la TA s'est effectué sur une période de 24 heures, d'abord toutes les 15 mn et ensuite toutes les heures.

Résultats. Les résultats ont révélé que la consommation d'une dose de nitrate alimentaire entraîne une diminution significative de la TA dans le groupe « betterave » par rapport au groupe « eau ». L'effet était plus prononcé trois à six heures après avoir bu le jus, mais toujours présent même 24 heures plus tard.

Discussion. Le mécanisme proposé est l'augmentation de l'activité nitrite réductase de la xanthine oxydoréductase érythrocytaire, permettant la synthèse de NO. (Rappel : il est bien connu que généralement, la synthèse de NO résulte de l'oxydation de la L-arginine par une famille de NO *synthases*).

Conclusion et évaluation. Ces observations démontrent l'efficacité du nitrate contenu dans les légumes vert et la betterave notamment dans l'amélioration de l'hypertension artérielle et supportent le concept de la complémentation alimentaire de nitrate comme efficace, simple et peu coûteuse, dans les stratégies hygiéno-diététiques anti-hypertensive. Pour autant, ces résultats, bien qu'encourageants, ne sont que préliminaires

et ne doivent pas aboutir à une conclusion formelle (faible niveau de preuve). Des études complémentaires sont nécessaires, avec un échantillon plus grand et en maintenant l'intervention sur une plus longue durée.

3.6.2 Plantes à flavonoïdes

Dans les fruits et légumes, les flavonoïdes constituent la principale classe de polyphénols antioxydants et capteurs de radicaux libres, en termes qualitatif et quantitatif. Ils sont particulièrement abondants dans le raisin, le thé et le cacao et certaines préparations dérivées, dont la consommation est réputée avoir des effets protecteurs contre différentes affections chroniques, notamment les MCV et le DT2 (81).

3.6.2.1 Le raisin, *Vitis vinifera* L. famille des Vitaceae, et le vin

En France, l'alcool traditionnellement consommé est le vin et cette habitude, qui s'est maintenue au cours des siècles, a conduit aux observations épidémiologiques mettant en évidence qu'une consommation modérée et régulière de vin, de l'ordre de 2 à 3 verres/jour pourrait avoir des effets potentiellement positifs sur la santé et surtout sur les MCV. Louis Pasteur lui-même n'hésitait pas à affirmer que «le vin est le breuvage le plus sain et le plus hygiénique qui soit».

Les vins sont des mélanges complexes de composants qui diffèrent significativement d'un vin à l'autre, et qui pour un même vin évolue dans le temps : ce sont une multitude de polyphénols, notamment des flavonoïdes, mais aussi des anthocyanes, des tanins, et des stilbènoïdes tel le resveratrol pour ne citer que les plus importants. De plus, pour exercer un effet, ces composants du vin plausiblement protecteurs doivent être ingérés, métabolisés par la flore digestive et/ou les sucs gastriques et/ou intestinaux, absorbés, et enfin métabolisés dans l'organisme. Les potentiels effets vont donc dépendre à la fois du type de vin et de la personne qui le consomme. De surcroît, la composante « alcool » semble nécessaire afin d'assurer la bonne absorption des composés métaboliques. Cela signifie que contrairement à ce que certains prétendent, le vin ne pourrait pas être remplacé par des polyphénols même si ce sont les siens, car il faudrait l'alcool pour les absorber convenablement.

Au total, dans l'état actuel des connaissances, les effets potentiels sont :

- antithrombotiques (dans lesquels la part jouée par l'alcool serait significative) ;
- sur la fonction endothéliale en particulier l'effet antihypertenseur ;
- sur le métabolisme des lipides, avec un effet antioxydant ;
- sur le métabolisme des glucides, en particulier sur l'insulinorésistance ;

- sur le métabolisme protéique, avec un effet non définitivement établi sur l'homocystéine.

Évaluation. La consommation de vin aurait un effet paradoxal sur notre santé : à dose modérée, il optimiserait notre protection contre les accidents cardiovasculaire, mais il est aussi un puissant pourvoyeur de cancers (82). Cependant, compte tenu des nombreuses incertitudes qui subsistent sur les effets bénéfiques du vin, à opposer aux effets délétères bien établis de la consommation d'alcool, il serait donc inconcevable de recommander la consommation régulière de vin, même en quantité modérée.

3.6.2.2 Le cacao, Theobroma cacao L., famille des Malvaceae

Les données épidémiologiques récentes semblent indiquer un intérêt particulier du cacao en raison de sa forte concentration en flavonoïdes (entre 460 et 610 mg/kg). Néanmoins, il est important de distinguer clairement le produit naturel, le cacao, du chocolat, produit transformé qui se réfère à une combinaison variable de cacao, de sucre et éventuellement de lait et autres ingrédients.

Les auteurs d'une revue systématique et méta-analyse Cochrane (**CDSR**), publiée en 2012 (83), ont tenté de déterminer s'il existait ou non un effet du chocolat ou d'autres produits à base de cacao, riches en flavanols, sur la TA chez les personnes avec ou sans hypertension artérielle.

Description. Ils ont cherché dans les bases de données électroniques suivantes, de leur origine respective jusqu'à novembre 2011, des ECR examinant les effets des produits de chocolat ou de cacao sur la PAS et PAD des adultes pendant une durée minimale de deux semaines : le registre spécialisé du groupe Cochrane sur l'hypertension artérielle, CENTRAL, MEDLINE et EMBASE. De plus, ils ont effectué des recherches dans des registres internationaux d'essais et dans les références bibliographiques des essais et des revues incluses. Deux auteurs ont, de manière indépendante, extrait les données et évalué le risque de biais de chaque essai, en consultation avec un troisième auteur. Vingt études répondaient aux critères d'inclusion, impliquant 856 participants essentiellement en bonne santé. L'hétérogénéité a été explorée par des analyses de sous-groupe et une analyse de méta-régression de plusieurs variables (teneur en flavanols, niveau d'aveuglement, PA initiale, teneur en théobromine et en sucre, IMC, durée des interventions et l'âge des participants). Les participants du groupe cacao ont reçu de 30 à 1080 mg de flavanols (moyenne 545,5 mg) contenus dans 3,6 à 105 g de produits à base

de cacao tandis que les participant du groupe témoin ont reçu soit un produit sans flavanols, soit ou une poudre de cacao à faible teneur en flavanols (entre 6,4 et 41 mg). La durée des essais était courte (moyenne 4,4 semaines, gamme 2-8 semaines n=19, et un essai de 18 semaines).

Résultats principaux. Les auteurs ont observé une réduction statistiquement significative de la TA, des produits à base de cacao riche en flavanols par rapport au témoin, dans les essais à court terme d'une durée de 2-18 semaines : différence PAS moyenne (Intervalle de confiance à 95%) : -2,77 mmHg (-4,72 ; -0,82), p=0,005, n=20 et différence PAD moyenne (Intervalle de confiance à 95%) : -2,20 (-3,46 ; -0,93) mm Hg, p=0,006, n=19. La méta-analyse des sous-groupes d'essais avec un groupe de contrôle sans flavanols a révélé un important effet hypotenseur, contrairement aux essais ayant utilisé un produit à faible teneur en flavanols dans le groupe de contrôle.

Une réduction importante de la PA était évidente dans des essais d'une durée de 2 semaines (n=9), mais pas dans les essais d'une durée supérieure à 2 semaines (n=11).

Des EI (troubles digestifs et dégoût du produit) ont été rapportés par 5% des patients dans les groupes d'interventions et 1 % des patients dans les groupes de contrôle.

Discussion et conclusion. Cette méta-analyse contribue à la preuve que les flavanols de cacao peuvent engendrer des bénéfices au niveau cardiovasculaire : la réduction de la PA, d'environ 2-3 mmHg, en complément d'autres options de traitement pourrait contribuer à réduire le risque de MCV (présomption scientifique).

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'ECR assez longs étudiant l'effet cliniques des produits de à base de cacao sur le plan cardiovasculaire et donc les données actuellement disponible sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur ses éventuels bénéfices (événements cardiovasculaire, morbidité cardiovasculaire) ou encore sur sa sécurité.

3.6.2.3 Le thé, *Camelia sinensis L.*, famille des Theaceae, feuilles

Les auteurs revue systématique et méta-analyse Cochrane (**CDSR**), publiée en 2013 (84), ont tenté de déterminer les effets du thé vert et noir dans la prévention primaire des MCV.

Description. Ils ont effectué une recherche dans les bases de données suivantes le jusqu'au 12 octobre 2012, sans restriction de langue : CENTRAL (*The Cochrane Library*), MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID) et Web of Science (Thomson Reuters). Ils ont sélectionnés uniquement des ECR durant au moins 3 mois étudiant la consommation de thé vert ou de thé noir, impliquant des adultes en bonne santé ou à risque élevé de MCV.

Le groupe de comparaison était l'absence d'intervention, un placebo ou une intervention minimale. Tous les essais impliquant des interventions multifactorielles axées sur le mode de vie ou consacrées à la perte de poids ont été exclus afin d'éviter toute confusion éventuelle. Deux auteurs de la revue ont indépendamment sélectionné les essais à inclure, extrait les données et évalué les risques de biais. Les essais portant sur le thé vert ont été analysés séparément des essais portant sur le thé noir. Ils ont finalement identifié 11 essais avec un total de 821 participants. Sept essais ont examiné une consommation de thé vert et quatre ont examiné une consommation de thé noir. Le dosage et la forme, à la fois vert et thé noir, diffèrent entre les essais.

Résultats principaux.

- La consommation de thé noir a montré une réduction statistiquement significative du taux de LDL (-0,43 mmol/L, Intervalle de confiance 95% -0,56 à -0,31) et de la PAS (-1,85 mmHg, Intervalle de confiance à 95% -3,21 à -0,48) et PAD (-1,27 mmHg, IC à 95% -3,06 à 0,53). L'analyse de sensibilité était stable mais il existait des risques de biais dans certaines études et seul un petit nombre d'études a contribué à ces résultats.
- La consommation de thé vert a montré une réduction significative des taux de cholestérol total (-0,62 mmol/L, Intervalle de confiance à 95% -0,77 à -0,46) et de LDL (-0,64 mmol/L, Intervalle de confiance à 95% -0,77 à -0,52) ainsi que de la PAS (-3,18 mmHg, Intervalle de confiance à 95% -5,25 à -1,11) et PAD (-3,42 mmHg, Intervalle de confiance à 95% -4,54 à -2,30). Seul un petit nombre d'essai a contribué également à ces résultats et l'analyse de sensibilité n'était pas stable.
- Lorsque les deux types de thé ont été analysés ensemble, ils ont montré des effets favorables sur le taux de cholestérol LDL (-0,48 mmol/L, Intervalle de confiance à 95% -0,61 à -0,35) et sur la TA (PAS : -2,25 mmHg, Intervalle de confiance à 95% -3,39 à -1,11 ; PAD : -2,81 mmHg, Intervalle de confiance à 95% -3,77 à -1,86).

Discussion et conclusion. Bien qu'il existe un nombre grandissant de preuves indiquant que le thé vert et le thé noir sont tous deux bénéfiques pour la prévention des MCV, il existe encore très peu d'études à long terme et les données actuelles sont limitées. En effet, seul un petit nombre d'essais ont contribué à chaque analyse et les résultats doivent donc être traités avec prudence et d'autres essais de bonne qualité avec un suivi à plus long terme doivent être réalisés pour les confirmer. Elles suggèrent néanmoins que le thé a des effets favorables sur des facteurs de risque d'athérosclérose : profil lipidique et hypertension artérielle (faible niveau de preuve).

3.7 Le soja, *Glycine max* Merrill, famille des *Fabaceae*

Le soja est un aliment cultivé depuis des millénaires, mais son intérêt en phytothérapie est très récent puisqu'il ne date que des années 1990.

Plante au potentiel énorme et au cœur de nombreuses polémiques, le soja est-il vraiment intéressant pour la santé cardiovasculaire ?

Origine. Les premières cultures de soja auraient près de 9000 ans. Une hypothèse soutient que le soja vient du centre ou du Nord de la Chine, peut-être de la Mandchourie. Il ne doit pas être confondu avec le haricot mungo (*Vigna radiata* R. Wilczek de la famille des *Fabaceae*), appelé abusivement « germes de soja » ou « pousses de soja » et consommé essentiellement en salade.

Partie active. Ce sont les graines de soja et leurs dérivés qui sont utilisés.

Composition chimique (85). Les constituants du soja sont très nombreux. On retiendra surtout, pour leur intérêt médicinal, la **lécithine**, de nombreuses **protéines**, et les **isoflavones** (phyto-oestrogènes), dont trois principalement : la génistéine, la daidzéine et la glycitéine.

Les protéines : Les graines de *Fabacées* ont la particularité d'être riches en protéines, et ceci est particulièrement vrai pour les graines de soja avec 38% de protéines.

Les lipides : La graine de soja contient environ 20% de lipides qui sont sous forme d'AGMI et d'AGPI. Le rapport Oméga 3/Oméga 6 n'est pas idéal et les quantités d'AGPI sont également bien plus élevées que celles des AGMI. Toutefois, les graines de soja et produits dérivés étant riches en AG insaturés et dépourvus de cholestérol, la valeur nutritionnelle reste très intéressante.

3.7.1 La lécithine de soja

L'opération de raffinage de l'huile de soja vierge permet de recueillir la lécithine de soja. C'est un mélange de phospholipides (phosphatidylcholines, phosphatidylétanolamines, phosphatidylsérines, phosphatidylinositols) combinés à d'autres substances. La lécithine de soja est néanmoins dépourvue de cholestérol.

La lécithine de soja est particulièrement utilisée par l'industrie agroalimentaire et elle peut entrer dans la composition, sans limite de dosage autre que celle estimée nécessaire par

le producteur, selon le *Codex alimentarius* (programme commun de l'OMS et de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture), de différents produits sous le nom d'E322 pour ses propriétés antioxydantes et émulsifiantes. Elles sont également ajoutées dans les cosmétiques, les pharmaceutiques, etc. (86).

La lécithine de soja est recommandée par certains comme un complément diététique pour réduire les taux de cholestérol dans le sang. Qu'en est-il réellement ?

Monographies	Indication
OMS	Aucune monographie n'est publiée à ce jour
HMPC	Aucune monographie n'est publiée à ce jour
ESCOP	Aucune monographie n'est publiée à ce jour
Commission E (59)	Perturbations modérées du métabolisme lipidique, et notamment les hypercholestérolémies si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes.
IESV	Aucune monographie n'est publiée à ce jour

Posologie	Commission E : dosage moyen quotidien correspondant à 3,5 g de choline
EI	Elle peut causer des EI comme de la diarrhée, des nausées, des douleurs abdominales (87).
CI	Aucune connue (59)
Interactions diverse et IM	Aucune connue (59,87)
Grossesse et allaitement	Il n'y a pas assez de données sur l'utilisation de la lécithine de soja pendant la grossesse et l'allaitement. De ce fait, mieux vaut l'éviter pendant ces périodes (87).
Sécurité	<p>La lécithine est probablement sécuritaire pour la plupart des gens (87).</p> <ul style="list-style-type: none"> Quelques données sont contradictoires concernant le risque d'allergie. <p>Les allergies au soja seraient déclenchées par des protéines de soja. Autrement dit, la lécithine déclencherait une réaction allergique en fonction de sa teneur en protéines. Une analyse de six échantillons (consultation de l'extrait de la publication) de lécithine différents a</p>

montré que quatre avaient suffisamment de protéines pour déclencher une réponse allergique chez les personnes prédisposées, tandis que deux ne contenaient pas de protéine détectable (88). Cependant, une autre étude (consultation de l'extrait de la publication) a effectué des tests similaires et a conclu que même si la protéine était présente, ce n'était pas un allergène important pour les personnes souffrant d'allergies de soja (89).

- Les auteurs d'une étude (consultation de l'extrait de la publication) ont découvert une activité oestrogénique significative dans la lécithine de soja (90).

Certaines personnes avec des cancers hormono-dépendant ou des problèmes de fertilité devraient, par mesure de sécurité, les éviter au maximum.

3.7.1.1 Réduction des taux de lipides sanguins

Nous n'avons pas trouvé de revue systématique et méta analyse (Pubmed et bibliothèque Cochrane) traitant de l'effet des lécithines de soja sur les hypercholestérolémies.

Dans Pubmed et dans la bibliothèque Cochrane, une recherche (24 juin 2014) avec les mots clef « *soy, lecithin, cholesterol, lipids* » nous a donné deux résultats.

- Nous détaillerons la plus récente publication, parue en 2010 dans la revue *Cholesterol* (91). Nous discuterons plus brièvement de l'autre.

Description. Des études récentes chez le rat suggérant qu'une complémentation en lécithine pourrait modifier l'homéostasie du cholestérol et le métabolisme des lipoprotéines hépatique, les auteurs de cet essai ont voulu évaluer ces effets chez des patients hypercholestérolémiques.

Trente sujets hypercholestérolémiques (âgés de 58-70 ans) ont été choisis pour cet essai en double aveugle. Dans le groupe intervention (n=20), chaque volontaire a reçu une capsule de 500mg de lécithine de soja par jour et dans le groupe placebo (n=10), chaque sujet a reçu une capsule contenant 500 mg d'huile de soja. Dans le groupe d'intervention, des échantillons de sang ont été prélevés et le profil lipidique a été réalisé avant puis un et deux mois après le début de l'intervention. Dans le groupe contrôle, des échantillons de sang ont été prélevés et le profil lipidique a été réalisé avant puis deux mois après le début de l'étude.

Principaux résultats. Les profils lipidiques des patients du groupe placebo n'ont pas montré de différences significatives après deux mois. Pour les patients du groupe intervention, les résultats ont montré une réduction de 40,66% et 42,00% du cholestérol total et de 42,05% et 56,15% du LDL, respectivement après un et deux mois d'intervention. Par contre, les concentrations de triglycérides n'ont pas changé.

Discussion et conclusion. Cette importante diminution des concentrations de cholestérol total et de LDL les deux mois de l'intervention suggère que le temps d'administration n'a pas influencé les résultats.

Selon les auteurs, ce travail suggère qu'une complémentation à base de lécithine de soja peut être utilisée comme adjuvant dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

- Un autre essai contrôlé par placebo et randomisé en double aveugle et de conception parallèle (n=26), publié en 2006 dans l'*American journal of cardiology* et disponible dans le **CENTRAL**, a testé l'action de l'association stérols/lécithines de soja sur le profil lipidique de patients hypercholestérolémiques traités par statine.

Après 3 semaines de traitement par placebo, les sujets ont été randomisés en deux groupe, un continuant le placebo et un autre recevant 1,8 g de complexe stanols/lécithine de soja pendant 6 semaines, en plus de leur statine habituelle. Dans le groupe d'intervention, le LDL a été réduit significativement de 9,1% et le cholestérol total a été réduit de 5,7% mais de manière non significative. Selon les auteurs, le complexe pourrait fournir un traitement adjuvant potentiel pour les patients qui n'ont pas atteint leur objectif de LDL cible sous statine (114).

Selon nous, les conclusions des auteurs devraient être considérées avec prudence étant donné la faiblesse de l'échantillon. D'autres études sur une population plus large devraient être entreprises. De plus, les auteurs testent un complexe de deux substances et on ne peut donc pas savoir si c'est tel ou tel composant qui est pondérant, s'il y a une synergie d'action ou un antagonisme, etc.

3.7.1.2 Notre avis

Compte tenu de l'absence de revue systématique et de méta analyse et bien que les études semblent bien menées, les échantillons de patients sont très faibles. Ainsi, des ECR avec un échantillon de patient plus grand devraient être conduits en vue de renforcer le niveau de preuve qui reste aujourd'hui faible, et pour trouver le cas échéant la dose-réponse idéale de la lécithine de soja chez le patient hyperlipidémique. En outre, il serait

intéressant de savoir si la lécithine de soja est aussi efficace chez le sujet normolipidémique et chez le sujet hyperlipidémique sous traitement médicamenteux conventionnel. Enfin des études à plus long terme sont nécessaires afin d'évaluer l'impact de cette complémentation sur la morbidité cardiovasculaire afin de justifier son emploi en clinique.

Note : En 2012, les autorités de santé européennes (*European Food Safety Authority* et Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des produits contenant de la phosphatidylcholine (lécithine). Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent pas prétendre contribuer à maintenir des taux de cholestérol normaux, ou soutenir le fonctionnement normal du cœur et des vaisseaux sanguins, ou contribuer au métabolisme normal des lipides (92).

Au niveau de la sécurité, si le patient a une allergie au soja, nous pensons qu'il sera préférable par précaution d'éviter au maximum la consommation de lécithine de soja. On a également vu que la lécithine de soja pouvait contenir une dose non négligeable de phytoestrogène. Le risque semble faible mais néanmoins, il est important de le souligner car certaines personnes avec des problèmes de cancer hormono-dépendant ou de fertilité pourraient vouloir les éviter strictement. Mais pour la plupart des personnes en bonne santé, les petites quantités de phytoestrogène contenus dans la lécithine de soja ne devraient pas être un problème.

Au total, ces patients à risque peuvent quand même tirer tous les avantages de la complémentation en phosphatidylcholine en augmentant leur consommation d'aliments riches en choline comme les jaunes d'oeufs ou le foie par exemple.

3.7.2 Protéines et isoflavones de soja

La communauté scientifique suspecte depuis longtemps le fait que le remplacement dans l'alimentation des protéines animales par des protéines de soja pourrait être associé à une diminution du risque de MCV, reflet de la diminution de la cholestérolémie (93). Elle s'est aussi interrogée sur la nature des substances impliquées et notamment sur le rôle des isoflavones (phytoestrogène) dans l'amélioration du bilan lipidique et la prévention des MCV (93).

Monographies	Indication
OMS	Aucune monographie n'est publiée à ce jour

HMPC	Aucune monographie n'est publiée à ce jour
ESCP	Aucune monographie n'est publiée à ce jour
Commission E	Aucune monographie n'est publiée à ce jour
IESV	Aucune monographie n'est publiée à ce jour

Posologie (94)	La dose utile conseillée est d'au minimum 25 g par jour, pouvant aller jusqu'à 50 g.
CI (94)	Les protéines de soja sont contre-indiquées aux personnes allergiques au soja. De plus, du fait de leur concentration en isoflavones, ces produits sont contre-indiqués chez les enfants, les femmes enceintes ou celles qui allaitent, ainsi que celles qui ont des ATCD personnels ou familiaux de cancers du sein, de l'utérus ou de l'ovaire. Parce que les isoflavones ont une activité estrogénique, la consommation régulière de protéines de soja pourrait favoriser l'apparition ou le développement de cancers sensibles aux estrogènes (cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire par exemple).
EI (94)	Leurs éventuels effets indésirables sont la constipation, les ballonnements et les nausées.
Précaution (94)	Du fait de leur concentration en isoflavones, les protéines de soja pourraient avoir un effet négatif sur la fertilité masculine. Les hommes qui présentent des troubles de la prostate doivent s'abstenir de consommer ce type de compléments. Attention, une consommation excessive de protéines de soja peut diminuer l'absorption intestinale du fer contenu dans les végétaux, ainsi que celle du calcium, du magnésium, du zinc, du manganèse et du cuivre.
Interactions diverse et IM (94)	Les protéines de soja peuvent interagir avec de nombreux médicaments : les anticoagulants, les hormones thyroïdiennes, les traitements de l'ostéoporose, ou encore la chimiothérapie des cancers du sein, de l'utérus ou de l'ovaire.

3.7.2.1 Réduction des taux de lipides sanguins

De nombreuses études ont évoqué une possible efficacité des protéines de soja (associées à un régime adapté) dans le contrôle des taux sanguins de cholestérol et la prévention des MCV.

- Une première méta-analyse était publiée en 1995 (95). Elle est disponible dans la **DARE**.

Description. Des ECR évaluant les effets des protéines de soja sur les concentrations de cholestérol sérique chez les humains ont été recherchées dans la littérature médicale. 29 publications ont été sélectionnées, représentant 38 études (n=743). Sur ces dernières, 34 étaient croisées, contre 4 parallèles, et 29 étaient randomisées, contre 9 qui ne l'étaient pas. Les auteurs ne précisent pas comment les documents ont été sélectionnés pour l'analyse, ni le nombre d'auteurs ayant procédé à cette sélection. Les auteurs ne déclarent pas la méthode utilisée pour évaluer la qualité, ou comment l'évaluation de la qualité a été réalisée. Les auteurs ne précisent pas comment les données ont été extraites de l'examen, ou combien d'auteurs ayant procédé à l'extraction des données.

Ont été mesurés pendant les interventions les variations des bilans lipidiques, les changements de poids, la consommation de graisses alimentaires et l'apport de cholestérol. Aucun critère particulier d'inclusion pour les patients n'a été mentionné. On a donc des sujets des deux sexes, normolipidémiques ou hyperlipidémiques, végétarien ou omnivore, etc. La dose moyenne de protéines de soja dans les différentes interventions était de 47 g (17 - 124 g).

Des essais préliminaires d'homogénéité ont indiqué une variabilité importante. Des analyse de sous-groupe ont alors été appliquées pour examiner les effets des variables suivantes par rapport à l'évolution des bilan lipidiques : bilan lipidiques de référence, le type de protéine de soja utilisée, la quantité de protéines de soja ingérée, le type de régime alimentaire, le groupe d'âge des participants, et la similitude des régimes alimentaires dans les groupes contrôles et intervention.

Principaux résultats. Par rapport aux contrôles, l'ingestion des protéines de soja a été accompagnée par une réduction significative des concentrations sériques de cholestérol total, des LDL et des triglycérides. La concentration sérique de cholestérol total (38 études avec 743 participants) a diminué de 9,3%, la concentration sérique de LDL (31 études avec 564 participants) a diminué de 12,9%, et la concentration de triglycérides (30 études avec 628 participants) a diminué de 10,5%.

L'apport en protéines de soja n'a pas affecté significativement les concentrations de HDL ou de VLDL.

La concentration initiale de cholestérol sérique a été le seul facteur prédictif significatif de l'effet du traitement ($p < 0,001$) : l'effet hypocholestérolémiant était d'autant plus marqué que le taux de cholestérol total initial était élevé. Par contre, lorsque le taux de cholestérol total initial était normal ($< 2 \text{ g/l}$) ou modérément élevé ($< 2,55 \text{ g/l}$), la réduction constatée n'était pas significative. La même constatation est valable pour le taux de LDL : celui-ci ne réduit que de 7% lorsque le taux de cholestérol total est normale et de 24% lorsqu'elle est $> 3,35 \text{ g/l}$.

Conclusion. Selon les auteurs, la consommation des protéines de soja est associée à une diminution significative des taux sériques de cholestérol, de LDL et de triglycérides. Ces diminutions étaient fortement liées bilans lipidiques initiaux des sujets.

Évaluation. Les informations relatives à la recherche de la littérature sont très limitées. Il n'est pas fait mention d'une tentative pour localiser la documentation non publiée. Aucun détail n'est présenté sur la façon dont les études ont été sélectionnées, sur la façon dont leur qualité a été évaluée ou sur la façon dont les données ont été extraites. En outre, les études étaient souvent de petite dimension.

Tout ceci limite grandement l'interprétation des résultats de cette publication pourtant prometteuse.

- En 1999, suite à cette publication, la FDA (*Food and Drug Administration*) a autorisé les fabricants de protéines de soja à afficher sur leurs produits la mention suivante :

« Une alimentation pauvre en AGS et en cholestérol, et comprenant 25 g de protéines de soja par jour, peut réduire le risque de MCV. » Toujours selon cette agence, cette efficacité ne peut pas s'expliquer par la seule action des isoflavones, ni par celle des seules protéines de soja. C'est l'association de ces substances qui semble responsable de ces effets.

- En 2006, le comité de nutrition de l'*American Heart Association* a évalué 22 ECR publiés depuis 1999 (96). Parmi eux, 19 ECR ont été menées avec des sujets hyperlipidémiques. 3 études seulement ont démontré une réduction significative du LDL, et l'effet moyen pondéré pour les 19 études était de 0 %, tout comme l'effet sur les HDL et les triglycérides.

- Une méta-analyse (97) publiée en 2008, depuis la revue de l'*American Heart Association*, ayant mis l'accent spécifiquement sur la complémentation en extraits d'isoflavones de soja, n'a également montré aucun effet significatif sur les lipides plasmatiques.
- Bien que les États-Unis disposent, à l'heure actuelle, d'une allégation santé alimentaire approuvée pour les protéines de soja, en 2008, l'agence Santé Canada a suivi les conclusions d'une étude publiée la même année dans *the Journal of Nutrition* (98) et a conclu que :

« Dans l'ensemble, les données existantes sont contradictoires ou ne permettent pas de confirmer la plupart des suggestions de bienfaits pour la santé associés à la consommation de protéines de soja ou d'isoflavones de soja ».

- En 2012, les autorités de santé européennes (*European Food Safety Authority* et Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des produits contenant des protéines de soja (92).

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent pas prétendre contribuer à réduire les taux sanguins de cholestérol, ni protéger les cellules des radicaux libres (effet antioxydant).

3.7.2.2 Notre avis

En général, à l'heure actuelle, les preuves permettant de confirmer les allégations santé quant à l'effet des isoflavones sur la santé cardiovasculaire sont insuffisantes (présomption scientifique). La diversité des ECR mis en œuvre et leurs éventuelles insuffisances méthodologiques expliquent sans doute en partie les contradictions et les interrogations que suscite encore l'évaluation du soja.

3.8 Artichaut, *Cynara scolymus* L., famille des *Asteraceae*

Origine (99). Depuis l'Antiquité, les bractées de l'artichaut sont utilisées et appréciées pour leurs qualités gastronomiques et les feuilles pour leur intérêt thérapeutique. À l'origine, l'artichaut était un chardon sauvage, qui sous l'influence de croisements, est devenu la plante que nous connaissons aujourd'hui.

Partie active. Ce sont les feuilles.

Composition chimique (69,70,100). La cynarine est considéré comme l'un des principaux produits chimiques biologiquement actifs de l'artichaut. D'autres produits chimiques documentés actifs sont les flavonoïdes, des lactones sesquiterpéniques, les polyphénols et les acides caféoylquiniques. Néanmoins, à l'heure actuelle, le mécanisme d'action de l'artichaut et de ses principaux composés n'est pas élucidé.

Monographies	Indication
OMS (100)	Utilisation appuyée par des données cliniques : traitement adjuvant en cas d'hypercholestérolémie légère à modérée Utilisation décrite dans les pharmacopées et documents bien établis : traitement de l'athérosclérose Utilisation décrite dans la médecine traditionnelle : traitement du DT2
HMPC (101)	La monographie ne mentionne pas d'effet hypocholestérolémiant
ESCOP (58)	La monographie ne mentionne pas de propriété hypolipidémiant ou hypoglycémiant.
Commission E (59)	La monographie ne mentionne pas d'effet hypocholestérolémiant
IESV (99)	Hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie légère à modérée dans le cadre d'un régime contrôlé

Pharmacopée européenne et française. La feuille séchée, entière ou coupée, de *Cynara cardunculus* L. est inscrite à la Pharmacopée européenne. La Teneur en acide chlorogénique doit être au minimum de 0,8% (drogue desséchée) (52). Les feuilles d'artichaut sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française (60).

Posologie	<p>OMS : Dose quotidienne moyenne par voie orale : pour l'hypercholestérolémie et la dyspepsie, 1-2 g d'un extrait aqueux séché ; 5-10 g de la drogue brute ; ou préparations équivalentes.</p> <p>ESCOP : 5-10 g de feuilles séchées en tant qu'extrait aqueux sec ou tisane ou préparation équivalente.</p> <p>IESV : en mono-préparation, 1 à 2 càc/jour d'EPS</p> <p>Association possible avec le curcuma + chardon marie, EPS 1 à 2 càc/jour pendant 3 mois à renouveler et/ou adapter selon la clinique</p>
CI	Hypersensibilité à l'artichaut ou aux plantes de la même famille

	Obstructions des voies biliaires, cholangite, calculs biliaires et d'autres maladies des voies biliaires et du foie.
EI	Une légère diarrhée avec des spasmes abdominaux, ou des plaintes épigastriques comme des nausées et des brûlures d'estomac ont été rapportés. Des réactions allergiques peuvent se produire également. Leur fréquence n'est pas connue.
Interactions diverse et IM	Interaction possible avec des anticoagulants coumariniques.
Grossesse et allaitement	En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée
Sécurité	La consommation d'artichaut semble n'avoir aucune toxicité aiguë ou subchronique. Des tests sur la mutagénicité, la génotoxicité, la tératogénicité ou la cancérogénicité n'ont cependant pas été réalisés ou sont incomplets.

Les auteurs d'une revue systématique et méta analyse Cochrane (**CDSR**) publiée en 2013 (102) ont évalué l'efficacité et la sécurité des extraits de feuille d'artichaut dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Il s'agit d'une mise à jour d'un travail d'abord publié en 2002 et mis à jour une première fois en 2009.

Description. Les auteurs ont effectués des recherches dans le registre Cochrane des essais contrôlés (CENTRAL), MEDLINE (de 1966 à la 2ème semaine de mai 2012) ; EMBASE (de 1980 à la 19ème semaine de l'année 2012) et CINAHL (1982 à mai 2012). Les dernières recherches dans CISCOR ont été effectuées jusqu'en juin 2001, et dans AMED jusqu' en juin 2008. Aucune restriction de langue n'a été appliquée. Ils ont inclus des ECR des mono-préparations d'extrait d'artichaut versus placebo ou versus médicament de référence pour les patients atteints d'hypercholestérolémie. Deux auteurs ont indépendamment effectué l'identification et la sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation du risque de biais et les désaccords ont été résolus par discussion. Ils ont finalement inclus trois ECR impliquant 262 participants.

Résultats.

Dans la première étude, le taux de cholestérol total chez les participants recevant l'extrait a diminué significativement de 4,2 % après 12 semaines, alors qu'il a légèrement

augmenté chez les patients recevant le placebo. Dans la deuxième, le taux de cholestérol total a été réduit significativement de 18,5 % après 42 ± 3 jours de traitement, alors que la réduction n'a été que de 8,6 % dans le groupe placebo. Le troisième essai, qui était disponible sous forme de résumé uniquement et fournissait des données limitées, indiquait que l'artichaut réduisait significativement le taux de cholestérol dans le sang par rapport à un placebo dans un sous-groupe de patients atteints au départ d'une cholestérolémie totale supérieure à 230 mg/dl. Les rapports des essais signalaient des événements indésirables légers, passagers et peu fréquents.

Discussion et conclusion. Les données des trois essais cliniques révèlent que les extraits d'artichaut peuvent avoir un potentiel dans le traitement de l'hypercholestérolémie, mais la preuve n'est, pour l'instant, pas convaincante. Les données sur la sécurité ne mentionnent que de rares, légers et transitoires EI avec l'utilisation à court terme des extraits.

Néanmoins, et bien que les études avaient une qualité méthodologique adéquate, les quelques lacunes ne permettent pas d'être formel sur l'activité hypocholestérolémiante des extraits d'artichaut. Un des trois essais était disponible sous forme de résumé uniquement et incluait un échantillon de petite taille. Le niveau d'aveuglement, ainsi que l'évaluation de l'observance n'étaient généralement pas clairs dans deux essais. En outre, les régimes alimentaires n'ont pas été rigoureusement contrôlés dans le plus grand essai, ce qui aurait joué un rôle important dans cet échantillon composé de patients en majorité en surpoids (IMC moyen de 28,2).

Évaluation. Les données ne sont donc pas suffisamment convaincantes pour recommander ces extraits comme une option de traitement dans l'hypercholestérolémie (faible niveau de preuve) et l'efficacité véritable de l'extrait d'artichaut dans ce contexte reste donc sujette à débat.

Les effets hypolipidémiants des extraits de feuilles d'artichaut sont supportés par des études sur les animaux et *in vitro*. Quelques ECR existent aussi mais ne permettent pas d'attester d'un effet chez l'homme. Ainsi, de meilleures ECR, évaluant des échantillons de patients plus importants et sur des périodes d'intervention plus longues sont nécessaires pour établir s'il s'agit d'une option de traitement efficace et sécuritaire pour les patients, qu'ils soient aux valeurs limites, ou bien sujets à une hypercholestérolémie légère, modérée ou forte.

3.9 Plantes riches en fibres et en mucilages

3.9.1 Ispaghul, *Plantago ovata* Forsk., famille des *Plantaginaceae*

NB : Alors que les botanistes distinguent psyllium (graine de *P. afra* L. ou *P. indica* L.) et Ispaghul (graine ou tégument de la graine de *P. ovata* Forsk.), certains organismes comme la FDA, pour ne citer qu'eux, définissent le « psyllium husk » comme étant l'enveloppe séchée (tégument) de la graine de *P. ovata* Forsk. Ainsi, le « psyllium » mentionné dans les études publiées est le plus souvent le tégument de la graine d'Ispaghul *P. ovata* Forsk (93).

Origine. Depuis l'Antiquité, les propriétés laxatives douces (de lest) des graines des plantes de la famille des *Plantaginaceae* sont bien connues (les Egyptiens les utilisaient). L'action des mucilages qu'elles contiennent leur permet d'être efficaces à la fois contre la constipation et la diarrhée.

Partie active. C'est le tégument de la graine.

Composition chimique (57). Les graines d'ispaghul contiennent 10-30% de mucilages, qui sont localisés dans le tégument externe et qui sont le principal principe actif. Le mucilage est composé d'une fraction de polysaccharide soluble contenant principalement des arabinoxylanes (85%).

Monographies	Indication
OMS (57)	La monographie ne mentionne pas de propriété hypolipémiante ou hypoglycémiante.
HMPC (103)	La monographie de l'Ispaghul mentionne son usage bien établi en tant que traitement adjuvant aux mesures hygiéno-diététiques dans les hypercholestérolémies
ESCOP (58)	Traitement adjuvant aux mesures hygiéno-diététiques dans les hypercholestérolémies
Commission E (59)	La monographie mentionne une diminution du taux de cholestérol total et une diminution de la glycémie post prandiale.
IESV	Aucune monographie n'est publiée à ce jour

Pharmacopée européenne et française. L'épisperme et les assises adjacentes prélevés sur la graine de *Plantago ovata* Forssk. sont inscrites à la Pharmacopée européenne (52).

Le tégument de la graine d'Ispaghul est inscrit sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française (60).

Posologie	<p>ESCAP : 4 à 20 g divisé en 2-3 doses/j</p> <p>HMPC : 7 à 20 g/j de la substance végétale / préparation à base de plantes, en 1 à 3 prises.</p> <p>Commission E : 4 à 20 g</p>
Précaution	<ul style="list-style-type: none"> - Si des douleurs abdominales apparaissent ou en cas de irrégularité de fèces, l'utilisation de psyllium doit être interrompu et un avis médical doit être demandé. - Lorsque le psyllium est pris avec des quantités de liquide insuffisantes, les graines peuvent provoquer une obstruction de la gorge et de l'œsophage avec suffocation et une obstruction intestinale. Les symptômes peuvent être des douleurs thoraciques, des vomissements ou de la difficulté à avaler ou à respirer. - Le traitement des patients affaiblis et/ou les patients âgés nécessite une surveillance médicale. - Avertissement sur les réactions d'hypersensibilité : chez les personnes en contact avec de la poudre de graines de psyllium, une sensibilisation allergique peut survenir en raison de l'inhalation, ce qui est plus fréquent chez les individus atopiques. Cette sensibilisation conduit généralement à des réactions d'hypersensibilité, qui pourrait être grave. - L'utilisation de l'ispaghul comme adjuvant à un régime alimentaire dans l'hypercholestérolémie nécessite une surveillance médicale.
CI	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteint d'hypersensibilité à la substance - Patients atteints d'un changement soudain dans les habitudes intestinales qui persiste pendant plus de 2 semaines - Saignement rectal, douleurs abdominales, nausées, vomissement non diagnostiqué - Patients souffrant de constrictions anormales du tractus gastro-intestinal, de maladie de l'œsophage et du cardia, d'une occlusion intestinale potentielle ou existante, de paralysie de l'intestin ou encore souffrant de mégacôlon - Patients qui ont de la difficulté à avaler ou des problèmes de gorge

	- Patients avec un diabète nécessitant de l'insuline mal contrôlé
EI	<p>Des flatulences peuvent apparaître avec l'utilisation du produit, et disparaissent généralement.</p> <p>- Il y a un risque de distension abdominale, d'occlusion intestinale ou de l'œsophage, de fécalome, peuvent se produire, en particulier en cas d'ingestion de liquide insuffisante. La fréquence n'est pas connue.</p> <p>- Les graines de psyllium contenant des allergènes puissants, leur exposition (administration orale, contact avec la peau, inhalation) peut conduire à des réactions d'hypersensibilité (rhinite, conjonctivite, bronchospasme, anaphylaxie).</p> <p>- Des symptômes cutanés tels qu'exanthème et/ou prurits ont également été rapportés. La fréquence n'est pas connue.</p>
Interactions diverse et IM	<p>- Afin de diminuer le risque d'obstruction gastro-intestinale, les graines de psyllium devrait être utilisées conjointement avec des médicaments connus pour inhiber le mouvement péristaltique (opiacés par exemple) que sous surveillance médicale.</p> <p>- L'absorption entérale de certains médicaments administrés de façon concomitante, tels que les minéraux, les vitamines du groupe B, les digitaliques, les dérivés de la coumarine, la carbamazépine et le lithium, peut être retardée.</p> <p>- Les patients diabétiques nécessitant de l'insuline devraient prendre des graines de psyllium que sous surveillance médicale car l'ajustement de la thérapie antidiabétique peut être nécessaire.</p> <p>- L'utilisation de graines de psyllium avec des hormones thyroïdiennes nécessite une surveillance médicale parce que la dose des hormones thyroïdiennes peut être ajustée.</p>
Grossesse et allaitement	L'utilisation de l'ispaghul peut être envisagée pendant la grossesse et l'allaitement si nécessaire
Sécurité	Des tests de toxicité sur la reproduction, la génotoxicité et la cancérogénicité n'ont pas été réalisés. Néanmoins, la sécurité a été attestée par une utilisation traditionnelle de longue durée. La sécurité de l'ispaghul peut être décrite comme acceptable s'il est pris dans les quantités recommandées.

3.9.1.1 Effet sur le profil lipidique

Nous avons trouvé deux méta-analyses **citées dans la monographie du CHMP et incluses dans la base DARE** évaluant l'effet de l'ispaghul sur les taux de lipides sanguins.

- Les auteurs d'une méta analyse publiée en 1997 (13), ont évalué l'effet de la consommation de produits céréaliers enrichi en psyllium, versus céréales sans psyllium, sur le cholestérol total, le LDL et le HDL chez des adultes atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée soumis simultanément à un régime pauvre en graisse.

Description. MEDLINE a été consulté de 1966 à Février 1996 à la recherche d'ECR (croisé ou bras parallèles). Aucune restriction de langage n'a été effectuée. Les études non publiées ont aussi été recherchées. Les auteurs ne précisent pas comment les données ont été extraites, ou combien d'auteurs ont procédé à l'extraction des données. L'hétérogénéité a été étudiée par la réalisation d'analyses distinctes.

Ils ont finalement sélectionné douze ECR totalisant 404 sujets (68 femmes et 335 hommes) : 8 études étaient publiées et 4 ne l'étaient pas. Les caractéristiques des différentes études sont synthétisées dans les deux tableaux ci-dessous. Il y avait un total de 195 participants, majoritairement souffrant d'une hypercholestérolémie modérée) dans les groupes « témoins » et 209 participants dans les groupes « psyllium ».

Les ECR avait un modèle parallèle ou croisé pour comparer les groupes d'intervention et témoin. Trois études n'avaient pas de période pré intervention avec diététique adaptée, tandis que les autres avaient des périodes variant de 3 à 6 semaines de préparation pendant lesquelles les sujets devaient se tenir à un régime adapté pauvre en graisse. Ensuite, pendant l'intervention, différents régimes étaient imposés aux patients des différentes études. La quantité de psyllium consommé variait de 3 à 12g/j. Les femmes ont été divisé en deux tranches d'âge (moins de 50 ans, et 50 ans et plus), et pour tous les participants, différentes tranches d'âge ont été analysées (moins de 39, 40 à 49, 50 à 59, et de 60 ans et plus).

Source, year	Country	Study design	Screening TC ¹ level	Background diet	Length of test diet	Dose of psyllium	Type of control cereal
			<i>mmol/L</i>		<i>d</i>	<i>g/d</i>	
Anderson et al., 1992	U.S.	Parallel arms with 1-wk baseline	5.17–7.76 ²	Step 1 ³	42	12.0	Wheat bran flake cereal
Bell et al., 1990	U.S.	Parallel arms with 6-wk dietary lead-in	5.35–7.01 ²	Step 1	42	3.0	Cornflakes
Jenkins et al., 1997	Canada	Crossover, no baseline	>6.72 ²	Step 2 ⁴	30	9.4	Extruded wheat bran cereal
Roberts et al., 1994 ⁵	Australia (Sydney)	Crossover, with 1-mo+ dietary lead-in ⁶	6.00–7.75 ⁷	Low fat ⁸	42	10.2	Wheat/wheat bran flake cereal
Roberts et al., 1994	Australia (Newcastle)	Crossover, with 1-mo+ dietary lead-in	6.00–7.75 ⁷	Low fat	42	10.2	Wheat/wheat bran flake cereal
Stoy et al., 1993	U.S.	Crossover with 4-wk dietary lead-in	>6.22 ⁷	Step 1	56	11.6	Wheat bran flake cereal
Summerbell et al., 1994	U.K.	Parallel arms with 3-wk dietary lead-in	5.2–7.8 ²	Low fat ⁹	42	9.6	Bran flake
Wolever et al., 1994b	Canada	Crossover with 1-mo dietary lead-in	>6.21 ²	Step 2	14	6.7	Wheat bran flake cereal

¹ TC = total cholesterol.
² Measured in serum.
³ Step 1 diet provided ≤30% of energy as fat, 8–10% of energy as saturated fat and <300 mg cholesterol.
⁴ Step 2 diet provided ≤30% of energy as fat, <7% of energy as saturated fat and <200 mg cholesterol.
⁵ The Roberts et al. study was analyzed as two separate trials because there was a significant effect of trial location on blood lipid levels.
⁶ Most subjects were already following a low fat diet on entry into the study; those with fat intakes >30% of energy received dietary counseling over a period of 1 mo.
⁷ Measured in plasma.
⁸ Low fat diet provided <30% of energy as fat.
⁹ Low fat diet provided 30% of energy as fat, with no more than 15% of energy as saturated fat.

Tableau 10 : Caractéristiques des 8 études publiées, d'après (13)

Source, year ¹	Country	Study design	Screening TC ² level	Background diet	Length of test diet	Dose of psyllium	Type of control cereal
			<i>mmol/L</i>		<i>d</i>	<i>g/d</i>	
Study A, ³ 1993	Canada	Crossover, no baseline	>6.2 ⁴	Step 2 ⁵	30	7.6	Extruded wheat bran cereal
Study B, ⁶ 1989	U.S.	Parallel arms with 4-wk dietary lead-in	5.17–6.21 ⁷	Step 1 ⁸	56	9.5	Oat loop cereal
Study C, ⁹ 1990	U.S.	Parallel arms with 6-wk dietary lead-in	6.21–7.76 ⁴	Step 1	56	11.2	Wheat bran flake cereal
Study D, ¹⁰ 1989	U.S.	Crossover with 4-wk dietary lead-in	>6.22 ⁷	Step 1	56	11.6	Wheat bran cereal
¹ Year of publication of research report or year the trial was conducted. ² TC = total cholesterol. ⁴ Measured in serum. ⁵ Step 2 diet provided ≤30% of energy as fat, <7% of energy as saturated fat and <200 mg cholesterol. ⁷ Measured in plasma. ⁸ Step 1 diet provided ≤30% of energy as fat, 8–10% of energy as saturated fat and <300 mg cholesterol.							

Tableau 11 : Caractéristiques des études non publiées (13)

Principaux résultats. Au départ, il n'y avait pas de différences significatives dans les profils lipidiques entre les groupes témoins et de psyllium. La méta-analyse a montré que les sujets des groupes psyllium ont des taux de cholestérol total et de LDL inférieurs (différences de 0,31 mmol/L soit 5% et 0,35 mmol/L soit 9%, respectivement) que les sujets des groupes de contrôle. Les taux de HDL n'ont pas été affectés. Il n'y avait pas d'influence du sexe, de l'âge ou de l'état de ménopause sur le profil lipidique.

Les effets indésirables mentionnés étaient l'inconfort gastro-intestinal et des nausées mais la mesure de leur fréquence n'a pas été signalée.

Conclusion. Ces résultats indiquent que la consommation de céréales enrichies en psyllium dans le cadre d'un régime pauvre en graisses améliore le profil lipidique sanguin des adultes hypercholestérolémiques (faible niveau de preuve). Incorporer des céréales enrichies en psyllium dans les mesures hygiéno-diététiques est selon eux un moyen relativement simple et peu coûteux à mettre en œuvre pour améliorer le profil lipidique des patients.

Évaluation. Selon les experts du *Centre for Reviews and Dissemination* de la bibliothèque Cochrane, la conclusion des auteurs semblent être fiable.

- Des preuves provenant d'ECR et de méta-analyses ont revendiqué une association entre l'utilisation de psyllium et un effet anti-cholestérol. Cependant, il ya encore des incertitudes sur la relation dose-réponse et son efficacité à long terme. Une revue systématique avec méta-analyse a été publiée en 2009 (104) afin de d'aborder la relation dose-réponse entre le psyllium et le niveau de cholestérol ainsi que l'effet du psyllium en fonction du temps chez les personnes souffrant d'hypercholestérolémie légère à modérée.

Description. MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews et Pascal (1966 à Août 2005) ont été consultés. Les études admissibles étaient des ECR ouvert ou en double aveugle évaluant le traitement avec du psyllium en association à des mesures hygiéno-diététiques chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée. Elles devaient avoir une durée minimale de deux semaines.

21 essais ont été inclus, totalisant 1.717 patients (1.030 recevant le psyllium et 687 le placebo). La plupart des études ont eu une période d'introduction diététique. Les doses de

psyllium se situaient entre 3 g/jour et 20,4 g/jour. Les périodes de traitement entre 14 et 182 jours.

Principaux résultats. Comparativement au placebo, la consommation de psyllium / tégument de psyllium a réduit le cholestérol total de 0,375 mmol/L et le LDL de 0,278 mmol/l. Le test d'hétérogénéité des taux de cholestérol total était statistiquement significatif, tandis qu'il ne l'était pas pour les taux de LDL.

Variables	No. of studies	No. of subjects	Effect size ^a (95% CI) (mmol/l)	Heterogeneity (Q)
Total cholesterol	21	1717	0.375 (0.257–0.494)	0.0001
LDL cholesterol	21	1696	0.278 (0.213–0.312)	0.8825
HDL cholesterol	20	1430	0.0353 (0.0003–0.0514)	0.9980
Triglyceride	19	1397	–0.0077 (–0.0907–0.0346)	0.9251

Tableau 12 : Effet du psyllium par rapport au contrôle

La réduction du cholestérol total et du LDL par le tégument de graine était respectivement de 0,442 mmol/l et 0,300 mmol/l, tandis que celui de la graine était respectivement de 0,320 mmol/l et 0,260 mmol/l. Ainsi, la forme de psyllium semblait avoir aucune influence significative sur les effets hypolipidémians.

Ensuite, il y avait une relation dose-réponse significative et les taux de cholestérol total et de LDL ont continué de diminuer au fil du temps. Le LDL a diminué plus lentement que le cholestérol total. Il n'y avait aucune différence significative dans les effets du traitement lorsque le psyllium était consommé sous forme de laxatifs de lest ou sous forme d'aliments enrichis en psyllium.

Discussion et conclusion. Les auteurs concluent en disant que le psyllium abaisse le taux de cholestérol total et de LDL (le taux de cholestérol total dans le sérum pourrait être réduit par rapport au niveau de référence d'environ 10% et le taux de LDL pourrait être réduit d'environ 7 %) en fonction du temps chez les patients présentant une hypercholestérolémie légère à modérée et qu'il pourrait être utile comme adjuvant aux mesures hygiéno-diététiques dans la PEC de l'hypercholestérolémie.

Évaluation. Les experts du *Centre for Reviews and Dissemination* de la bibliothèque Cochrane soulignent que cette publication a dressé une question de recherche claire et a été soutenu par des critères d'inclusion appropriés. La recherche documentaire a inclus des bases de données pertinentes, mais les termes de recherche étaient limités. La date de la dernière recherche était de quatre ans avant la publication et donc des études plus récentes peuvent avoir été négligées. Aucune évaluation de la qualité des études n'a été

signalée. Les études incluses ont tendance à être de courte durée et de nombreuses études avaient un échantillon de petite taille. Tout ceci indique que les conclusions des auteurs doivent être interprétées avec prudence (faible niveau de preuve).

En pratique. Au total, la qualité méthodologique est variable et la population des études est parfois de petite taille. Toutefois, ces publications soutiennent que l'utilisation de l'ispaghul peut être conseillée comme adjuvant à un régime alimentaire dans l'hypercholestérolémie, tout particulièrement chez les patients nécessitant une augmentation de l'apport quotidien en fibres par exemple. Ces résultats doivent donc être considérés dans le contexte de la gestion de l'hypercholestérolémie par les recommandations officielles. L'ispaghul ne remplacera pas les statines, qui ont un rapport bénéfice / risque positif et dont l'efficacité est démontrée. Néanmoins, les patients doivent tout d'abord modifier leur alimentation et augmenter leur apport quotidien en fibres avant de commencer un traitement avec des statines. C'est ici que la complémentation en ispaghul peut trouver potentiellement une place. Il pourra ensuite être consommé en association avec les statines le cas échéant.

Des différences selon les autorités :

- **USA :** En 1998, la *Food and Drug Administration* (FDA) a annoncé sa décision d'autoriser l'allégation de santé des fibres solubles de tégument de graines de psyllium sur la réduction du risque de MCV. Sur la base de son examen des éléments de preuve, l'agence a conclu que les fibres solubles de psyllium, lorsqu'elles sont incluse dans un régime faible en graisse saturés et en cholestérol, peuvent réduire le risque de maladie coronarienne en abaissant les niveaux de cholestérol dans le sang (105).
- **Canada :** En 2007, le Canada a modifié sa propre réglementation dans le même sens. L'agence Santé Canada a conclu que les preuves scientifiques qui existent sont en faveur de l'allégation thérapeutique qui lie la consommation de fibres de psyllium à une réduction des taux de cholestérol sanguin (106).
- **Europe :** En 2012, les autorités de santé européennes (*European Food Safety Authority* et Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des produits contenant des graines ou des téguments de graines de psyllium (ispaghul). Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que les

produits à base de psyllium ne peuvent pas prétendre contribuer à réduire les taux sanguins de cholestérol.

Conseil :

- En cas de conseil officinal, le pharmacien doit informer aux patients que l'utilisation d'ispaghul comme adjuvant à un régime alimentaire dans l'hypercholestérolémie nécessite une surveillance médicale.
- Il semble que les effets sur le bilan lipidique soit plus important lorsque l'ispaghul est pris lors d'un repas que lorsque qu'il est pris seul en dehors des repas.

3.9.1.2 Glycémie

Un certain nombre d'études ont montré que l'ispaghul pourrait abaisser le pic du taux de glucose dans le sang, en raison d'une l'absorption intestinale retardée.

Quelques unes d'entre elles ont été évaluée par le **CHMP** (107) et il a été conclu qu'elles ont bien montré qu'une consommation d'ispaghul quotidienne (à raison de 10,2 à 13,6 g/j) est associée à de plus faibles glycémie moyennes, à moins d'événements hypoglycémiques, à un taux d'HBA1c inférieur, à une plus faible glycémie postprandiale et des concentrations d'insuline inférieures, chez les personnes atteintes de DT2 (faible niveau de preuve).

Néanmoins, bien souvent dans les études, l'échantillon de patient était faible et le traitement utilisé n'était pas bien détaillé. Ces données indiquent cependant qu'il pourrait y avoir une influence positive sur le métabolisme diabétique, et que les personnes qui ne sont pas en mesure d'atteindre leurs objectifs quotidien de consommation de fibres (*l'American Diabetes Association* recommande un objectif de 25 g à 35 g de fibres alimentaires par jour pour une alimentation saine) de considérer sérieusement une complémentation en Ispaghul (108).

Au total, les données cliniques actuelles ne sont pas suffisantes pour justifier une indication spécifique comme un adjuvant dans le traitement du diabète, mais sont prometteuse. Si les patients désirent toutefois consommer de l'ispaghul, ils ne devraient le faire que sous surveillance médicale afin que leur traitement antidiabétique soit ajusté si nécessaire, en raison de l'influence probable de cette plante sur le métabolisme glycémique.

3.9.2 Autres plantes riches en fibres et en mucilages

Les auteurs d'une méta-analyse publiée en 1999 (109), disponible dans la **DARE**, ont analysés 67 essais contrôlés afin de quantifier l'effet hypocholestérolémiant des fibres alimentaires majeures : pectine, gomme de guar (extraite de la graine de la fabacée *Cyamopsis tetragonoloba* (L.) Taub.), son d'avoine (extrait d'*Avena sativa* L.), et psyllium. Seul un extrait a pu être consulté.

Description. Les auteurs ont fouillé MEDLINE (1966 à 1996) à la recherche d'ECR (bras croisés ou parallèles) analysant l'effet des fibres alimentaires solubles (pectine, son d'avoine, gomme de guar et psyllium) d'une durée minimum de 14 jours, et également analysé les références des articles récupérés afin de trouver des données pertinentes supplémentaires.

Les auteurs ne précisent pas comment les documents ont été sélectionnés pour l'analyse, ni le nombre d'auteurs ayant procédé à cette sélection et à l'extraction des données. Les auteurs ne précisent pas qu'ils ont évalué la qualité des ECR sélectionnés. 32 ECR à bras croisé et 35 ECR à bras parallèle ont été inclus. 25 analysaient l'effet de l'avoine, 17 le psyllium, 7 la pectine, et 18 la gomme de guar. Cela représentait 2.990 participants : 1.733 hommes et 1.011 femmes ainsi que 246 personnes de sexe non spécifié (âge moyen de 50 ans). Les participants étaient sains, hyperlipidémiques, ou diabétiques.

Les résultats mesuraient la variation nette des taux de cholestérol total, de LDL, de HDL et de triglycérides. Dans les ECR à groupes parallèles, les effets lipidiques ont été calculés en soustrayant la variation moyenne dans le groupe de contrôle de celle dans le groupe de traitement. Dans les ECR à bras croisés, les effets lipidiques ont été évalués par la différence dans les concentrations lipidiques pré et post traitement par les fibres. La variation nette a été divisée par la dose quotidienne de fibres solubles.

Les auteurs ont évalué l'homogénéité des ECR et des analyses de régression ont été effectuées. Les variables testées sont les suivantes : concentration initiale de cholestérol, le type de fibres alimentaires, de la conception de l'étude, l'état de santé de la population de l'étude, l'âge moyen, l'alimentation de fond, les changements alimentaires en matières grasses totales, le taux de graisse saturée et en cholestérol alimentaire, le type de contrôle, et la durée du traitement. La notion de dose-réponse a aussi été examinée.

Résultats principaux. Les fibres solubles, à raison de 2-10 g/j, ont été associées à de faibles mais significatives diminutions du cholestérol total (-0,045 mmol/L en moyenne ; IC à 95% : [-0,054 ; -0,035]) et du LDL (-0,057 mmol/L en moyenne ; IC 95% : [-0,070 ; -0,044]).

Les effets, sur les lipides plasmatiques, des fibres solubles de l'avoine, du psyllium, ou de la pectine ne se sont pas révélées significativement différentes. Il n'a pas été possible de déterminer les effets de la gomme de guar en raison d'un manque de données.

Les taux de triglycérides et de HDL n'ont pas été influencés de manière significative par des fibres solubles. Les changements des taux lipidiques étaient indépendants de la conception de l'étude, de la durée du traitement, et du contenu des graisses dans l'alimentation.

Discussion et conclusion. Les auteurs ont conclu en affirmant que l'augmentation de fibres solubles dans l'alimentation peut apporter une contribution, aussi petite qu'elle soit, aux mesures hygiéno-diététiques dans le but d'abaisser le taux de cholestérol.

Évaluation. Il n'est pas clair si des données pertinentes supplémentaires ont pu être oubliés dans leur recherche, car la littérature non publiée et les publications non rédigée en anglais n'ont pas été incluses dans l'analyse. Les auteurs ont également limité leur recherche sur MEDLINE et peuvent donc avoir manqué études publiées en dehors de cette base de données. Un biais de publication est donc possible. Il peut y avoir un autre biais dans l'analyse, car il n'existe aucune information rapportée sur la sélection ou les procédés d'extraction de données pour les études incluses. Les auteurs n'ont pas non plus procédé à une évaluation de la qualité des études individuelles.

Pour toutes ces raisons, les résultats de cette méta analyse doivent donc être considérés avec prudence (faible niveau de preuve).

3.9.2.1 Décision des autorités de santé européennes concernant l'avoine (Avena sativa L.)

En 2012 (92), les autorités de santé européennes (EFSA, et Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des produits contenant de l'avoine ou des extraits d'avoine.

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que les produits à base d'avoine :

- contribuent au maintien d'un taux normal de cholestérol à la condition que le complément alimentaire (ou l'aliment) contienne au moins 1g de bêta-glucanes par portion et que la personne ingère 3g de bêta-glucanes par jour ;

- réduisent le pic glycémique postprandial à la condition que l'aliment contienne au moins 4g de bêta-glucanes pour chaque 30g de glucides présents dans l'aliment, et que cet aliment contenant de l'avoine soit consommé au sein d'un repas.

Par contre, les compléments alimentaires ou aliments qui contiennent de l'avoine ou des extraits d'avoine ne peuvent pas prétendre :

- aider à maintenir un taux normal de glucose sanguin ;
- aider à manger moins ;
- aider à perdre du poids ou à garder un poids optimal ;
- réduire les taux de cholestérol trop élevés ;
- améliorer la digestion.

3.9.2.2 Décision des autorités de santé européennes concernant les pectines

En 2012 (92), les autorités de santé européennes se sont prononcées sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant des pectines.

Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre :

- réduire le pic de glycémie après un repas, à condition d'apporter 10 g de pectines par portion, pris pendant le repas ;
- contribuer au maintien de taux sanguins de cholestérol normaux, à condition d'apporter 6 g de pectines par jour, à prendre pendant les repas.

NB : Les autorités sanitaires européennes mettent en garde contre les risques d'étouffement chez les personnes qui ont du mal à déglutir, ou si les pectines ne sont pas ingérées avec suffisamment d'eau pour parvenir rapidement à l'estomac.

3.10 Fenugrec, *Trigonella foenum-graecum* L., famille des *Fabaceae*

Origine. Originnaire d'Afrique du Nord et du bassin méditerranéen, cette plante est cultivée depuis longtemps en Asie, notamment en Inde et en Chine.

Partie active. C'est la graine.

Composition chimique (110). Elles contiennent des fibres (48%), des mucilages (20 à 30%), un peu d'huile essentielle et toute une variété de métabolites secondaires, incluant de la trigonelline, de la choline, des saponines, des stérols (β -sitostérol) et des flavonoïdes (orientine, isoorientine, isovitexine, etc.).

Monographies	Indication
OMS (110)	Utilisations supportées par des données cliniques : Adjuvant à la PEC de l'hypercholestérolémie, et de l'hyperglycémie dans les cas de DT2
HMPC	La monographie ne mentionne pas de propriétés hypocholestérolémiantes ou hypoglycémiantes.
ESCOP (58)	Adjuvant en cas de DT2 ; Adjuvant aux mesures hygiéno-diététiques dans le traitement des hypercholestérolémies légères à modérées
Commission E (59)	La monographie ne mentionne pas de propriétés hypocholestérolémiantes ou hypoglycémiantes.
IESV	Il n'y a pas de monographie du fenugrec à l'heure actuelle

Pharmacopée européenne et française. La graine mûre, séchée, de *Trigonella foenum-graecum* L. est inscrite à la Pharmacopée européenne (52). La graine de fenugrec est inscrite sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française (60).

Posologie	<p>OMS : Graines réduite en poudre = jusqu'à 6 g/jour en plusieurs prises</p> <p>Infusion = 0,5 g de graines macérés dans 150 ml d'eau froide pendant 3 heures, plusieurs tasses par jour</p> <p>Extrait fluide 1 : 1 (g/ml) = 6 ml/jour en 2 à 3 prises</p> <p>Teinture 1 : 5 (g/ml) = 30 ml/jour en deux à trois prises</p> <p>ESCOP : 25 g/j de graines broyées ou une préparation équivalente</p>
CI	En cas d'allergie à la matière végétale. En raison de ses effets stimulants sur l'utérus, les graines ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse.
EI	<p>Des troubles gastro-intestinaux (ballonnements, diarrhée) et des affections du système nerveux (vertiges) peuvent se produire. Leur fréquence n'est pas connue.</p> <p>Des réactions cutanées allergiques ont été signalées après l'application locale (œdème de Quincke du visage, respiration sifflante) ou après ingestion (asthme, rhinite allergique). Leur</p>

	fréquence n'est pas connue.
Interactions diverse et IM	<p>En raison de ses propriétés hypocholestérolémiantes et hypoglycémiantes, son utilisation conjointe à un traitement allopathique hypocholestérolémiant/à de l'insuline devrait être sous surveillance du médecin.</p> <p>Quelques auteurs mentionnent une interaction possible avec des anticoagulants oraux mais les données actuelles sont trop peu nombreuses et le niveau de preuve est très faible pour en faire mention.</p>
Grossesse et allaitement	L'utilisation est contre indiqué pendant la grossesse et non recommandée pendant l'allaitement en raison du manque de données.
Sécurité	En raison de son utilisation traditionnelle de longue date, la sûreté des graines de fenugrec peut être considérée comme acceptable même si des études spécifiques de toxicité chez l'homme manquent.

3.10.1 Profil lipidique

Il n'y a pas de revue systématique et méta analyse étudiant l'effet hypocholestérolémiant des graines de fenugrec. Quelques rares études cliniques ont traité ce sujet, et donc les données sont très limitées afin de pouvoir conclure (faible niveau de preuve). Nous citerons une étude en exemple.

Description. UN ECR (111) publiée en 2000 et **disponible sur la base CENTRAL**, à investigué les effets du *Trigonella foenum-graecum* L. sur le profil lipidique de 18 sujets hyperlipidémique pendant 20 jours. 11 hommes et 7 femmes, âgé entre 35 et 55 ans, ayant des taux de C sériques élevés ont donc été sélectionnés. Leur profil lipidique initial à été mesuré et les patients ont été divisés en trois groupes de 6 patients. Les patients devaient prendre le contenu d'un paquet préalablement préparé en deux prises, c'est à dire avant le repas du midi et du soir, Les paquets du groupe 1 contenait 50mg de placebo, ceux du groupe 2 25 mg de placebo et 25 mg de fenugrec, et ceux du groupe 3 50mg de fenugrec. Les patients ne savaient pas dans quels groupes ils appartenaient et les préparations étaient identiques, sans goût ni odeur.

Principaux résultats. Les résultats n'ont pas montré de changement dans le profil lipidique du groupe 1 mais ont révélé une réduction des taux de cholestérol, triglycérides,

LDL et VLDL dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe 1. La modification des taux de HDL n'était quant à elle pas significative.

Discussion et conclusion. L'auteur conclue en disant que cette étude suggère que le fenugrec puisse être inclus dans les mesures hygiéno-diététiques de la PEC des hypercholestérolémies. L'élimination de la fraction lipidique des graines de fenugrec, qui n'a pas d'effet hypocholestérolémiant, est selon l'auteur nécessaire afin d'enlever le goût amer des graines et ainsi améliorer leur tolérance dans les aliments.

Évaluation. L'échantillon est faible et la durée de l'étude est assez courte. Ces limitations poussent ainsi le lecteur à la prudence quant à la validité des conclusions.

3.10.2 **Glycémie**

Les auteurs d'une revue systématique et une méta- analyse, disponible dans la **DARE** et publié en 2014 (112), ont étudié les effets de la complémentation en fenugrec sur l'homéostasie du glucose.

Description. Ils ont effectué une recherche exhaustive de la littérature : MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, BIOSIS, et la bibliothèque Cochrane ont été consultés jusqu'au 29 novembre 2013. La littérature telle que les actes de conférences, les mémoires et rapports techniques ont été identifiés en utilisant les moteurs de recherche électronique Google Scholar, Scirus, CINAHL, et ProQuest. Aucune restriction de langue n'a été appliquée. Ils ont inclus les essais de plus de 7 jours qui ont comparé des mono préparations de fenugrec en fonction d'une dose ou versus contrôle (placebo ou aucune intervention) et qui ont évalué les effets sur les marqueurs de la glycémie : glycémie à jeun, glycémie post prandiale à 2h, HbA1c et les niveaux d'insuline à jeun. Les articles ont été analysés indépendamment par au minimum deux examinateurs et les désaccords ont été résolus par consensus. 161 articles potentiellement pertinents ont été sélectionnés, 32 articles ont été analysés en détail et au final 10 essais (croisé ou bras parallèle) répondaient aux critères d'inclusion de la méta-analyse, représentant 278 participants. L'âge des participants dans les essais variait de 22,0 à 54,4 ans (âge médian : 43,1 ans), et le pourcentage des hommes était de 76 %. La plupart des essais ont inclus des participants DT2 traités par régime ou un médicament antidiabétique oral. La taille de l'échantillon variait de 5 à 15 participants pour les essais croisés et de 25 à 69 participants pour les essais à bras parallèles. La dose quotidienne de graines de fenugrec variait de 1 à 100g (médiane : 25 g) et la durée de l'étude de 10 à 84 jours (médiane de : 30 jours).

Les compléments de fenugrec (fournis en doses égales 2 à 3 fois par jour) ont été administrés sous forme de poudre de graines de fenugrec ou d'extrait hydro-alcoolique de graine, soit sous forme de capsules ou comme ingrédient dans du pain. En ce qui concerne l'étude de qualité, un essai n'a pas déclaré si des groupes ont été randomisés, aucun des essais n'a rapporté plus de détails sur la méthode de randomisation de la répartition, et la plupart des essais n'ont pas signalé l'état d'aveuglement. Seules quatre études ont rapporté le pourcentage d'abandons (trois études ont rapporté de faible pourcentage d'abandon compris entre 0 à 5% et une étude a rapporté 25 % d'abandon).

Principaux résultats. Les résultats ont montré que la complémentation en fenugrec a diminué la glycémie à jeun de -0,96 mmol/l, la glycémie post prandiale (2h) de -2,19 mmol/l et le taux d'HbA1c de -0,85% par rapport à des interventions de contrôle.

Quelques rares symptômes gastro-intestinaux légers (nausées, diarrhées inconfort, etc.), ont pu être observés pendant le traitement. Aucuns effets secondaires hépatiques ou rénaux n'ont été signalés et il n'y a pas eu d'abandons pour cause d'EI.

Néanmoins, il a été constaté une hétérogénéité considérable dans les résultats de l'étude qui a été expliquée, selon les auteurs, par le statut de diabète et la dose de la complémentation. En effet, des effets significatifs sur la glycémie à jeun et post prandiale (2h) ont été trouvés seulement dans les essais qui ont administré des doses moyennes ou élevées de poudre de graine de fenugrec chez les personnes atteintes de diabète.

Discussion et conclusion. Cette revue systématique avec méta-analyse suggèrent que les graines de fenugrec peuvent contribuer à un meilleur contrôle de la glycémie chez les personnes atteintes de DT2, d'une intensité similaire aux mesures hygiéno-diététiques intensives ou à un autre traitement pharmacologique ajouté au traitement standard. Selon eux, le fenugrec peut être une approche complémentaire prometteuse dans la gestion clinique du diabète.

Évaluation. Au total, cette méta analyse a plusieurs points critiques qui doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats. Tout d'abord, la qualité méthodologique des études incluses est généralement médiocre (méthodes de randomisation, état d'aveuglement, taux d'abandon, etc.). En outre, dans la majorité des essais, les auteurs n'avaient pas indiqué si d'autres médicaments contre le diabète était pris concomitamment à l'étude. Deuxièmement, les tests de biais de publication ont suggéré que ce biais pouvait être présent. Dans cette méta-analyse, des essais moins précis ont utilisés des doses plus importantes de fenugrec. Enfin, les auteurs ont trouvé un effet significatif sur la glycémie

pour les graines de fenugrec en poudre et les conclusions ne s'appliquent pas à d'autres formes de fenugrec.

Au final, compte tenu de la qualité méthodologique limitée des essais et le potentiel biais de publication inclus, ces conclusions ne restent que des suppositions (faible niveau de preuve). Des publications rigoureuses (par exemple, ECR versus placebo, en double aveugle avec une méthodologie irréprochable et transparente, avec un échantillon conséquent, et avec une durée supérieure à 3 mois afin d'évaluer l'effet sur les taux d'HbA1c) sont nécessaires pour évaluer l'effet du fenugrec sur le diabète.

4 Discussion

Nous avons donc, dans ce travail, proposé de répondre à la problématique suivante : **«La phytothérapie a-t-elle une place dans la prévention des maladies cardiovasculaires ? »**

Pour cela, nous avons sélectionné quelques plantes courantes et facilement disponibles en pharmacie pouvant être intéressantes dans les grands facteurs de risque cardiovasculaire majeurs que sont l'hypertension artérielle, les DYSL ou encore le DT2.

4.1 Hypertension artérielle

L'approche de l'hypertension artérielle légère à modérée est envisageable par la phytothérapie en complément des mesures hygiéno-diététiques ou en accompagnement d'un traitement conventionnel. En effet, les résultats observés pour les plantes étudiées dans ce travail, même s'ils sont modestes et méritent d'être confirmés par des études ultérieures et en relation avec leur niveau de sécurité attesté, pourraient avoir des implications au niveau de la population.

4.1.1.1 Dans quels cas ?

Des données cliniques pertinentes prouvent que l'abaissement de la TA avec plusieurs classes de médicaments antihypertenseurs actuellement disponibles, permettent une bonne gestion de l'hypertension artérielle et de ses complications. Néanmoins, chez une grande part des patients souffrant d'hypertension artérielle, il faudra plusieurs médicaments pour atteindre leur objectif tensionnel. Cette accumulation de traitement peut se traduire par une augmentation des risques d'EI et d'IM. Si une ou plusieurs plantes peuvent retarder voire éviter l'escalade thérapeutique ou la multiplication des traitements, pourquoi s'en priver ? La phytothérapie peut donc trouver sa place dans ce cas.

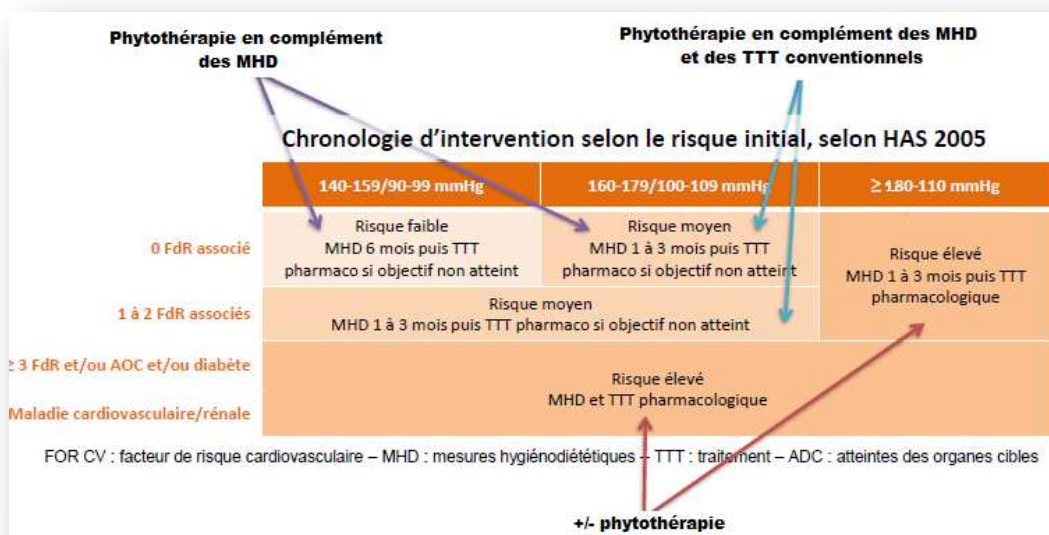


Figure 12 : Place de la phytothérapie dans l'hypertension artérielle, d'après le module de formation « pathologie veineuse et artérielle » de l'IESV

En outre, on sait que l'augmentation du risque de morbidité-mortalité cardiovasculaire est directement liée à l'élévation de PA selon une relation continue à partir de 115/75 mmHg. De plus, avec le vieillissement de la population, la prévalence de l'hypertension artérielle sera encore en augmentation dans les années à venir si des mesures de prévention larges et efficaces ne sont pas mises en œuvre. Ces constatations indiquent qu'il serait ainsi judicieux de recommander l'extension de la gestion de la TA pour les personnes pré-hypertendues (PAS 120-139/PAD 80-89 mm Hg), et cette gestion pourrait se faire par le biais du conseil officinal en phytothérapie.

4.1.1.2 Quelles plantes ?

L'ail s'avère être une plante potentiellement efficace pour aider à diminuer l'hypertension artérielle, mais plutôt en tant que complément, face à d'autres mesures (mesures hygiéno-diététiques et/ou traitements médicamenteux conventionnels). La feuille d'olivier est également parfois recommandée en cas d'hypertension artérielle. Toutefois l'effet de ces plantes n'est pas encore démontré et il faut donc privilégier les thérapeutiques conventionnelles ayant fait leurs preuves. La betterave, consommée notamment sous forme de jus de betterave aurait aussi un effet positif contre l'hypertension artérielle.

On pourra terminer le conseil en proposant aux patients souffrant d'hypertension artérielle ou aux valeurs limites d'éviter le café. Pour le remplacer, il vaudra mieux consommer du thé vert ou du cacao, riches en flavonoïdes, qui ont également des effets potentiellement bénéfique en cas d'hypertension artérielle. Il n'est pas encore possible aujourd'hui de tirer des conclusions définitives sur les effets sur la santé humaine des aliments et boissons

riches en flavonoïdes, ni à plus forte raison d'émettre les recommandations qui pourraient éventuellement en découler en termes de mesures hygiéno-diététiques. Toutefois les résultats des recherches réalisées à ce jour sur les effets biologiques des flavonoïdes sont prometteurs et donnent de plus en plus de la crédibilité aux hypothèses émises au vu des études épidémiologiques initiales. Enfin, les flavonoïdes sont connus pour avoir des activités antioxydantes, bénéfiques en cas d'athérosclérose, compte tenu du fait qu'une grande partie des étapes qui conduisent aux accidents ischémiques liés à l'athérombose incluent des étapes d'oxydation.

4.1.1.3 En pratique

L'hypertension artérielle est une maladie aux conséquences possibles graves. De ce fait, le pharmacien doit rappeler aux patients de toujours demander conseil à leur médecin ou leur pharmacien concernant toute question sur la pathologie, sa prise en charge conventionnelle et pour toute volonté d'utiliser la phytothérapie.

Il faut rester pragmatique et informer les patients que les données scientifiques actuelles concernant l'efficacité des plantes abordées dans ce travail ne sont, au mieux, qu'au stade des présomptions, mais qu'à l'opposé, leur sécurité est relativement bien attestée. Autrement dit, les données semblent prometteuses mais aucun résultat ne pourra ainsi être garanti.

4.2 Dyslipidémies

Chez les sujets qui doivent diminuer leur cholestérolémie, il existe en première intention des mesures hygiéno-diététiques efficaces. Cependant, si en théorie un régime alimentaire bien suivi peut aider à baisser significativement la cholestérolémie, beaucoup de patients rencontrent des difficultés à la respecter en pratique. On distingue alors aisément l'intérêt de certaines plantes ou constituants de plantes qui peuvent aider à limiter la cholestérolémie.

Ensuite, un certain nombre de médicaments sont indiqués pour contrôler le profil lipidique si ces mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes. Cependant, ces médicaments hypolipémiants ne sont pas sans EI.

L'approche des DYSL légère à modérée est envisageable par la phytothérapie en complément des mesures hygiéno-diététiques ou en accompagnement d'un traitement conventionnel. En effet, les résultats observés pour les plantes étudiées dans ce travail, même s'ils sont modestes et méritent d'être confirmés par des études ultérieures et en relation avec leur niveau de sécurité attesté, pourraient avoir des implications au niveau de la population.

4.2.1.1 Dans quels cas ?

Certains végétaux, qui peuvent apparemment concourir significativement de façon modeste à la baisse des taux de lipides sanguins, trouvent donc leur place :

- en complément des mesures hygiéno-diététiques dans les cas où les médications conventionnelles ne sont pas indiquées (peuvent retarder le recours à l'allopathie) ;
- en tant qu'adjuvant aux mesures hygiéno-diététiques et aux médications conventionnelles afin de limiter l'escalade thérapeutique majorant le risque d'EI.

4.2.1.2 Quelles plantes ?

On recommande aux patients hypercholestérolémiques de suivre des mesures hygiéno-diététiques comprenant un régime pauvre en AGS et en cholestérol. Le soja peut alors être un atout car il est naturellement exempt de cholestérol et riche en AGPI essentiels (acides linoléique et alpha-linolénique) et pauvres en AGS. En outre, il contient, tout comme certains autres produits végétaux, des phytostérols et des isoflavones, ayant le potentiel de limiter l'absorption du cholestérol alimentaire, même si cet effet est encore soumis à débat et reste à démontrer formellement. De plus, les protéines du soja sont susceptibles d'améliorer le bilan lipidique, ce qui renforce grandement le potentiel hypocholestérolémiant du soja.

Les résultats des études suggèrent que l'ail est efficace dans la réduction du cholestérol total et du taux de LDL. Cette indication est appuyée par trois monographies : celle de l'OMS, de l'ESCOP et de la commission E. De plus, l'OMS et l'ESCOP le recommandent pour la prophylaxie de l'athérosclérose. Par contre, l'usage doit être régulier et il faut donc en consommer tous les jours car les résultats intéressants apparaissent seulement après plusieurs mois. L'ail est souvent indiqué en monothérapie (113) mais on a vu que des publications avaient mis en évidence que l'association ail+curcuma donnaient de meilleurs résultats sur le bilan lipidique que l'ail seul ou le curcuma seul. De plus, les EI de l'ail (troubles gastro intestinaux et odeur de l'haleine et de la sueur) pourraient être atténués par le curcuma.

Des publications sur les feuilles d'olivier suggèrent que l'effet hypocholestérolémiant se caractérise par leur capacité à réduire les taux sériques de cholestérol total, de triglycérides et des LDL ainsi que par le ralentissement du processus de peroxydation lipidique et l'amélioration de l'activité des enzymes antioxydante. Néanmoins, les données sont très limitées et son intérêt est bien supérieur dans la PEC de l'hypertension artérielle.

Concernant l'artichaut, bien que des études aient révélées des résultats prometteur et semblent indiquer que l'artichaut a le potentiel de diminuer les taux de cholestérol, son efficacité véritable reste sujette à débat.

Un régime complémenté en fibres solubles a une activité bénéfique démontrée sur le bilan lipidique, même si elle est plutôt modeste. L'augmentation des fibres alimentaires solubles devrait être alors un élément des stratégies hygiéno-diététiques visant à la prévention primaire et secondaire de l'athérosclérose. Le traitement par les statines doit être soigneusement réfléchi en raison des effets indésirables possibles. Chez les patients ne nécessitant pas encore de ce traitement, l'utilisation d'ispaghul par exemple, en plus d'un régime alimentaire pauvre en graisses saturées, peut s'avérer positif. En outre, face à une hyperlipidémie non contrôlée par statines, elles peuvent se poser comme une alternative utile et efficace à l'augmentation des doses de statines, du moins dans un premier temps.

4.2.1.3 En pratique

Au total, si individuellement, certaines plantes ont des effets plutôt modestes et leur présence complémentaire en remplacement d'autres aliments dans la ration alimentaire ne peut être que bénéfique.

4.3 Diabète

Il est imposant avant toute chose de rappeler aux patients que l'automédication en cas de diabète avéré peut entraîner de graves problèmes. Lorsqu'un patient entreprend un traitement ayant pour effet de modifier sa glycémie, il faut qu'il procède à une surveillance accrue de cette dernière. Il est alors indispensable qu'il avertisse son médecin afin que ce dernier puisse, au besoin, revoir la posologie des médicaments hypoglycémifiants prescrits. Le diabète est une maladie sournoise qui peut provoquer des complications dévastatrices. Il n'existe pas vraiment à l'heure actuelle de plantes miracles pour réguler la glycémie.

4.3.1.1 Dans quels cas et quelles plantes ?

DT1. Le diabète de type 1 se traite principalement par des injections d'insuline. Dans ce cas, les produits naturels ne sont pas très utiles parce que rien aujourd'hui ne peut restaurer les cellules du pancréas. Les meilleurs atouts du DT1 sont donc l'alimentation, l'exercice et l'insuline.

Intolérance au glucose (pré diabète) et DT2. Dans ce cas, le régime alimentaire et l'activité physique sont également les principaux moyens pour normaliser la glycémie et

prévenir les complications. Certains produits naturels sont utiles, mais doivent être plus considérés comme des extensions de l'alimentation que des réelles thérapeutiques.

Ainsi, un complément de fibres solubles, fourni par des graines d'ispaghul ou des graines de fenugrec aurait une influence positive sur le métabolisme diabétique et permettrait de diminuer l'hyperglycémie postprandiale. Les personnes qui ne sont pas en mesure d'atteindre leurs objectifs quotidiens de consommation de fibres (l'*American Diabetes Association* recommande un objectif de 25 à 35 g de fibres alimentaires par jour pour une alimentation saine) peuvent alors considérer sérieusement une complémentation en ispaghul ou en fenugrec car leur sécurité peut être considérée comme acceptable.

Réduction des complications. Les flavonoïdes, présents dans le thé vert, le vin rouge, le café ou encore le cacao, permettent de lutter contre les effets de la glycation mais leur effet sur la glycémie est négligeable voire absent. Opter pour un régime alimentaire équilibré, une activité physique régulière et un traitement à base de plantes riches en flavonoïdes pourrait théoriquement aider l'organisme à éviter les menaces du diabète. Attention tout de même à rester modéré dans la consommation de caféine, de chocolat et bien sûr de vin rouge. En outre, une complémentation avec de l'extrait de curcuma pourrait avoir une propriété anti-athérosclérose chez les patients DT2 en compléments des mesures hygiéno-diététiques. Les données d'efficacité restent cependant limitées.

L'importance d'un suivi vigilant. La pierre angulaire du traitement du diabète est le contrôle de la glycémie à l'aide d'un lecteur de glycémie. Cette lecture permet de vérifier l'effet d'un produit et de déterminer s'il cause une interaction (hyperglycémie ou hypoglycémie). Le DT2 autonome pourrait, avec l'accord de son médecin, inclure certains des produits mentionnés dans cette partie dans son traitement. Il devra cependant être très vigilant pour détecter les interactions et ajuster les dosages en accord avec son thérapeute en conséquence. A titre d'exemple, une interaction qui résulte en une augmentation de la sensibilité à l'insuline pourrait provoquer une hypoglycémie suffisante pour entraîner une perte de conscience, voire un coma. Il est important de rappeler que le but de la PEC du diabète est de ramener la glycémie à la normale en évitant les fluctuations telles que les hyperglycémies et les hypoglycémies.

4.3.1.2 En pratique

Dans tous les cas, le suivi par un professionnel compétent est nécessaire. L'improvisation n'est pas admissible parce que les risques sont trop grands et les complications trop graves (cécité, gangrène, amputation, dialyse, etc.). Les produits naturels dont la sécurité

a été démontrée ou est acceptable étant donnée leur utilisation de longue date peuvent donc être consommés par les diabétiques, mais doivent constituer une approche concertée avec les thérapeutes, et de préférence lorsque le patient ne prend pas encore de médicaments (pré diabète).

4.4 Synthèse

Plante	Indications	Efficacité	Sécurité	Institution soutenant l'indication
AIL (<i>Allium sativum</i> L.)	HTA DYSL	Présomption scientifique	Acceptable	OMS, ESCOP et Com. E
	DT2	Faible niveau de preuve		Aucune
CURCUMA (<i>Curcuma longa</i> L.)	Réduction de l'athérosclérose chez les DT2	Faible niveau de preuve	Acceptable	IESV
AIL (<i>Allium sativum</i> L.) + CURCUMA (<i>Curcuma longa</i> L.)	DT2 et DYSL	Faible niveau de preuve	Acceptable	Aucune
ARTICHAUT (<i>Cynara scolymus</i> L.)	DYSL	Faible niveau de preuve	Acceptable	OMS et IESV
AUBEPINE (<i>Crataegus oxyacantha</i> L.)	IC	Présomption scientifique	Acceptable	OMS, ESCOP, Com. E et IESV
AVOINE (<i>Avena sativa</i> L.), PSYLLIUM (<i>Plantago Ovata</i> Forsk.), PECTINE	DYSL	Faible niveau de preuve	Acceptable	EFSA
BETTERAVE (<i>Beta vulgaris</i> L.)	HTA	Faible niveau de preuve	Acceptable	Aucune
CACAO (<i>Theobroma cacao</i> L.)	HTA	Présomption scientifique	Acceptable	Aucune
FENUGREC (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.)	DT2	Faible niveau de preuve	Acceptable	OMS, ESCOP
	DYSL	Faible niveau de preuve		OMS, ESCOP
ISPAGHUL (<i>Plantago Ovata</i> Forsk.)	DYSL	Faible niveau de preuve	Acceptable	HPMC, ESCOP, Com. E
	DT2	Faible niveau de preuve		Com. E
OLIVIER (<i>Olea europaea</i> L.)	HTA DYSL	Faible niveau de preuve	Acceptable	CHMP, Com. E, IESV
	DT2			IESV
SOJA (<i>Glycine max</i> Merrill.)	DYSL	Lécithine : faible niveau de preuve	Acceptable	Com. E
		Protéines et isoflavones : présomption scientifique		Aucune
THE VERT et NOIR (<i>Camelia sinensis</i> L.)	HTA DYSL	Faible niveau de preuve	Acceptable	Aucune

Beaucoup de travail reste à accomplir pour parfaire la validation de l'usage des plantes médicinales, et les détracteurs de la phytothérapie soulignent qu'elles ne sont peut-être que des placebos. Le pharmacien ne doit pas être dupe et devrait conseiller uniquement sur la base de ce qu'il sait par la science, et pas de ce qu'il croit. Le bon sens doit prévaloir et les informations doivent être vérifiées. Attention aux périodiques plus ou moins spécialisés dans les « médecines naturelles » ou sur la phytothérapie qui sont trop souvent dépourvus d'un comité de lecture, ou comprenant des articles dépourvus de rigueur scientifique.

Confère partie ANNEXE pour les dépliants (hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète) destinés aux patients.

4.5 Sur la toile...

L'accès à internet donne aux patients la possibilité de mieux connaître les maladies, leur diagnostic, leur pronostic, ou encore de trouver des approches complémentaires. Néanmoins, la recherche de sources d'informations fiables sur internet est un exercice de plus en plus complexe. Il existe en effet une multitude de site divers et variés (journaux, commerciaux, blogs, forums, etc.) concernant les plantes et la phytothérapie. De plus, les pages web contenant les informations les plus pertinentes ne sont pas nécessairement les plus visibles sur les moteurs de recherche. Certains sites mentionnent une foule d'effets bénéfiques sans explications pertinentes, d'autres expriment clairement que leur point de vue est basé sur l'empirisme et non la science tandis que d'autres reprennent vraiment des données scientifiques actualisées. Pour le patient, il est parfois tentant d'utiliser l'information, validée ou non, qu'il trouve sur Internet pour porter son propre diagnostic et choisir lui-même son traitement à base de plantes. Cependant, l'autodiagnostic et l'automédication ne sont jamais une bonne chose, quelle que soit la qualité de l'information qu'on ait trouvée. Seuls les professionnels de la santé sont en mesure d'évaluer les symptômes, afin d'orienter les patients vers le bon praticien ou de conseiller un traitement approprié. Il faut donc veiller à questionner les patients qui demandent des produits de phytothérapie au comptoir sans faire appel à l'expertise du pharmacien. Pour qui ? Pour quelle pathologie ? Y a-t-il des traitements médicamenteux concomitants ? Etc. Au final, le pharmacien doit garder son esprit critique et se tenir informé des avancées de ce vaste sujet qu'est la phytothérapie, du moins autant que le patient internaute !

Annexes

Annexe 1 : Dépliant sur l'hypertension artérielle destiné aux patients page 144

Annexe 2 : Dépliant sur les dyslipidémies destiné aux patients page 145

Annexe 3 : Dépliant sur le diabète destiné aux patients page 146

L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Introduction

Les pathologies cardiovasculaires constituent la deuxième cause de mortalité en France. L'hypertension artérielle (HTA) en est l'un des facteurs de risque majeur.

Définition

La tension artérielle (TA) est la force que le courant sanguin exerce sur les parois des artères.

La TA normale d'un adulte est établie à 120 mmHg de pression artérielle systolique (valeur haute) et à 80 mmHg de pression artérielle diastolique. L'HTA est définie de façon consensuelle par une PAS \geq 140 mmHg et/ou une PAD \geq 90 mmHg, valeurs mesurées par le médecin et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois.

Les trois grades d'hypertension selon l'OMS

HTA légère	HTA modérée	HTA sévère
PAS 140-159	PAS 160-179	PAS $>$ 180
ou	ou	ou
PAD 90-99	PAD 100-109	PAD $>$ 110

PAS : pression artérielle systolique,
PAD : pression artérielle diastolique,
exprimées en mm Hg.

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

- **Éviter le surpoids et lutter contre l'obésité**
- **Manger moins salé** : En France, la consommation courante moyenne de sel est de 8 à 12 g chaque jour, alors qu'un apport de 5 à 6 g serait plus adapté.
- **Réduire sa consommation d'alcool** : la consommation recommandée ne dépasse pas 2 verres (chez la femme) à 3 verres (chez l'homme) de boisson alcoolisée par jour.
- Augmentation des apports en fruits et légumes avec diminution des apports de graisse totale et insaturée.**
- **Arrêter le tabac** : Que l'on soit hypertendu ou non, il est indispensable d'arrêter de fumer.
- **Pratiquer une activité physique régulière**

Pour en savoir plus :

www.comitehta.org (Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle)

www.fedecardio.com (Fédération française de cardiologie)

www.automesure.com (Faculté de médecine Paris-V) Informations pratiques et scientifiques sur l'auto-mesure tensionnelle

PHYTOTHERAPIE

L'approche de l'hypertension artérielle est possible par la phytothérapie dans les cas d'hypertension légère à modérée ou en accompagnement d'un traitement conventionnel. Elle fait appel aux conseils de votre pharmacien.

Rappel : Vous devez indiquer à votre médecin toute prise de plante médicinale, d'autant plus si vous êtes suivi pour de l'hypertension artérielle.

Quelques plantes intéressantes :

➤ Plantes majeures

AIL (*Allium sativum* L.)

OLIVIER (*Olea europaea* L.)

➤ Autres plantes

THE VERT et NOIR (*Camelia sinensis* L.)

CACAO (*Theobroma cacao* L.)

BETTERAVE (*Beta vulgaris* L.)

Pour connaître les recommandations, les précautions et les posologies, veuillez consulter votre pharmacien.

Cachet de l'officine

LES DYSLIPIDEMIES

Introduction

Près de dix millions de personnes en France ont trop de cholestérol, et beaucoup ne le savent même pas !

Définition

La dyslipidémie, ou dyslipémie, est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipides plasmatiques.

Insidieusement, le cholestérol en excès dans le sang se dépose sur les parois des artères de notre organisme, en particulier celles du cœur (artères coronaires), du cerveau et des jambes. Puis, brutalement, les maladies cardiovasculaires se déclarent sous la forme d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une artérite des jambes.

A savoir : L'interprétation des taux de cholestérol n'est pas comparable d'un individu à l'autre. Le taux considéré comme « normal » dépend du dosage des autres fractions mais aussi de l'âge, du sexe, des antécédents de maladies cardiovasculaires, du tabagisme et des autres facteurs de risque.

Demandez toujours l'avis de votre médecin.

Aujourd'hui, même si vous avez du cholestérol et des triglycérides en excès, vous pouvez agir et les faire diminuer.

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

Elles comprennent 4 catégories de mesures :

- **Limitation de l'apport en acides gras saturés,**
- **Les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique,**
- **Augmentation de la consommation de fibres** et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, les légumes et produits céréaliers.
- **Limitation du cholestérol alimentaire autour de 300 mg/jour.**

Votre médecin généraliste est le mieux placé pour dépister un excès de cholestérol, préconiser les conseils diététiques qui vous conviennent et prescrire, au besoin une médication. Il saura choisir le plus adapté à votre situation et assurer la surveillance dont vous avez besoin.

Pour vous aider, vous pouvez aussi contacter un diététicien. C'est un professionnel paramédical spécifiquement formé pour l'éducation nutritionnelle, le soutien et l'accompagnement dans l'application des mesures hygiéno-diététiques recommandées

PHYTOTHERAPIE

L'approche des dyslipidémies légère à modérée est envisageable par la phytothérapie en complément des mesures hygiéno-diététiques ou en accompagnement d'un traitement conventionnel. Elle fait appel aux conseils de votre pharmacien.

Rappel : Vous devez indiquer à votre médecin toute prise de plante médicinale, d'autant plus si vous êtes suivi pour une dyslipidémie.

Certains végétaux peuvent potentiellement concourir significativement, de façon modeste, à la baisse des taux de lipides sanguins :

SOJA (*Glycine max* Merrill)

AIL (*Allium sativum* L.)

PSYLLIUM (*Plantago Ovata* Forsk.)

AVOINE (*Avena sativa* L.)

ARTICHAUT (*Cynara scolymus* L.)

FENUGREC (*Trigonella foenum-graecum* L.)

OLIVIER (*Olea europaea* L.)

THE VERT et NOIR (*Camelia sinensis* L.)

Pour connaître les recommandations, les précautions et les posologies, veuillez consulter votre pharmacien.

Cachet de l'officine

LE DIABETE

Introduction

Les complications cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité dans le diabète. C'est un facteur de risque fréquent des maladies cardiovasculaires (environ 2,9 millions personnes en souffrent).

Définition

Le diabète est caractérisé par un taux de sucre dans le sang trop élevé. C'est une maladie qui abîme progressivement les petits vaisseaux et les nerfs. Ses complications touchent nos principaux organes vitaux : le cœur bien sûr, mais aussi les reins et les yeux. On distingue le diabète de type 1, qui survient chez les enfants et les jeunes adultes et qui est causé par la destruction des cellules bêta du pancréas, et le diabète de type 2, plus fréquent, qui est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline.

Quelle sont les valeurs normales ?

De 0,70 g/l à 1,10 g/l = glycémie normale.

Entre 1,10 g/l et 1,26 g/l = glycémie à jeun perturbée ou « pré-diabète ».

Au-delà de 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à deux reprises = diabète.

Attention ! Les chiffres sont à interpréter en fonction de vos facteurs de risque et de votre état général. C'est pourquoi il faut toujours demander l'avis de votre médecin.

LA PHYTOTHERAPIE

Une fois que le diabète a été diagnostiqué, vous avez toujours le potentiel d'influencer son évolution en modifiant votre comportement alimentaire et votre hygiène de vie.

L'automédication en cas de diabète avéré peut entraîner de graves problèmes. Lorsque vous entreprenez un traitement ayant pour effet de modifier votre glycémie, il faut que vous procédiez à une surveillance accrue de cette dernière. **Il est alors indispensable que vous avertissiez votre médecin afin que ce dernier puisse, au besoin, revoir la posologie des médicaments hypoglycémisants prescrits.**

Il n'existe pas vraiment à l'heure actuelle de plantes miracles pour réguler la glycémie.

Le diabète de type 1 se traite principalement par des injections d'insuline. Dans ce cas, les produits naturels ne sont pas très utiles parce que rien aujourd'hui ne peut restaurer les cellules du pancréas. Les meilleurs atouts du DT1 sont donc l'alimentation, l'exercice et l'insuline.

Intolérance au glucose (pré diabète) et diabète de type 2. Dans ce cas, le régime alimentaire et l'activité physique sont également les principaux moyens efficaces. Certains produits naturels sont utiles, mais doivent être plus considérés comme des extensions de l'alimentation que des réelles thérapeutiques.

Une complémentation de fibres solubles, fourni par des graines d'**ISPAGHUL** (*Plantago Ovata* Forsk.) ou des graines de **FENUGREC** (*Trigonella foenum-graecum* L.) ont une influence positive sur le métabolisme diabétique et permettent de diminuer l'hyperglycémie postprandiale.

Réduction des complications. Les flavonoïdes, présents dans le **THE VERT** (*Camelia sinensis* L.) ou encore le **CACAO** (*Theobroma cacao* L.), permettent de lutter contre les effets de la glycation mais leur effet sur la glycémie est négligeable. Opter pour un régime alimentaire équilibré, une activité physique régulière et un traitement à base de plantes riches en flavonoïdes pourrait théoriquement aider l'organisme à éviter les complications du diabète.

Pour connaître les recommandations, les précautions et les posologies, veuillez consulter votre pharmacien.

Cachet de l'officine

THESE SOUTENUE PAR : OLIVIER BERTHET

TITRE : Y a-t-il une place pour la phytothérapie dans la prévention des maladies cardiovasculaires ?

CONCLUSION

La persistance d'une incidence forte des accidents cardiovasculaires, malgré les avancées thérapeutiques majeures de ces dernières décennies, peut s'expliquer par l'augmentation de l'incidence des facteurs de risques cardiovasculaires, et notamment l'hypertension, le diabète ou les dyslipidémies, et aussi par le vieillissement de la population.

En parallèle, nul ne peut contester l'augmentation constante de la popularité des traitements et des remèdes à base de plantes qui complètent la médecine conventionnelle ou qui, pour d'aucuns, servent parfois – et à mauvais escient – d'alternatives aux traitements conventionnels établis. Cette prise de conscience de l'utilisation généralisée de la médecine complémentaire par des personnes souffrant de troubles cardiovasculaires et/ou métaboliques est essentielle pour les pharmaciens afin d'en prévenir les mésusages. Avant tout, il est essentiel de rappeler aux patients que les plantes ne sont pas sans dangers et que la phytothérapie ne devrait en aucun cas être utilisée en dehors de la supervision des professionnels de santé.

Dans ce manuscrit, nous avons essayé de répondre à la question suivante : **Y a-t-il une place pour la phytothérapie dans la prévention des maladies cardiovasculaires ?**

Nous n'avons pas la prétention que ce travail soit exhaustif. Beaucoup de plantes n'ont pas été abordées dans ce travail et mériteraient une étude similaire dans un travail plus vaste. Nous nous sommes ici restreints à quelques exemples de plantes les mieux documentées.

Il est difficile pour la phytothérapie traditionnelle basée sur l'empirisme de trouver sa place dans la pratique clinique. On peut néanmoins se réjouir de voir de plus en plus de publications rigoureuses évaluant les plantes médicinales. Cette phytothérapie basée sur les évidences (en référence à l'*evidence-based medicine* ou « médecine factuelle »), appuyée par des études cliniques, a quant à elle le potentiel de trouver sa place dans la pratique clinique s'il est démontré que la plante possède des propriétés intéressantes.

Pour répondre à notre problématique, au regard des plantes étudiées, nous pouvons dire que oui, effectivement, la phytothérapie a bien sa place dans la prévention de facteurs de risques majeurs de maladies cardiovasculaires que sont l'HTA, des dyslipidémies et dans une moindre mesure le diabète de type 2. On ne pourra cependant pas la mentionner en tant qu'alternative aux prises en charge conventionnelles, car elle ne peut pas prétendre prendre sa place, mais plutôt l'aborder comme approche complémentaire. Ces deux approches peuvent s'associer harmonieusement et trouver chacune leur place dans différentes situations.

On sait que les statuts d'hypertendus, de dyslipidémiques et de diabétiques, conditionnant une prise en charge conventionnelle, sont déterminés arbitrairement par rapport à des valeurs seuils. Ainsi, un grand nombre de patients ne sont pas considérés à risque, malgré des valeurs limites, et ne sont pas pris en charge. Geoffrey Rose, épidémiologiste, a écrit dans *The Strategy of Preventive Medicine* (1992) : «Un grand nombre de personnes exposées à un petit risque peuvent générer beaucoup plus de cas pathologiques qu'un petit nombre de personnes exposées à un grand risque». Ainsi, outre le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires et l'utilisation d'agents antithrombotiques pour les patients considérés à risque, il existe alors un intérêt potentiel considérable au rôle des plantes médicinales et de leurs composants bioactifs dans la prévention des facteurs de risques majeurs cardiovasculaires chez des sujets aux valeurs limites. On peut aussi élargir les indications de la phytothérapie en mentionnant son intérêt chez les patients qui veulent se maintenir en bonne santé, ou encore dans le cadre d'une prévention primaire ou secondaire en complément des mesures conventionnelles, tout ceci sous la supervision du pharmacien et du médecin.

L'ail (*Allium sativum* L.) semble intéressant et il a le potentiel de constituer une approche complémentaire chez toute personne, du profil sain au profil athéroscléreux, hypertendu, dyslipidémique, ou diabétique. Les feuilles d'olivier (*Olea europaea* L.) auraient un effet diurétique, antihypertenseur et antidiabétique. L'historique d'usage et les données cliniques démontrent l'innocuité de l'extrait d'aubépine (*Crataegus oxyacantha* L.) et son efficacité en tant qu'option de TTT des cas précoces et mineurs de faiblesse cardiaque et d'insuffisance cardiaque. Les publications détaillées dans ce travail soutiennent que l'utilisation de l'ispaghul (*Plantago Ovata* Forsk.) peut être conseillée comme adjuvant à un régime alimentaire dans l'hypercholestérolémie légère à modérée. Les effets hypocholestérolémiants de l'artichaut (*Cynara scolymus* L.) et les effets antidiabétiques du fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.) restent sujets à débat.

Toutefois, la phytothérapie pour la prévention des maladies cardiovasculaires ne peut être efficace que si le patient l'intègre en association avec de bonnes habitudes de vie. En première ligne, nous citerons l'arrêt du tabac, un régime alimentaire approprié ou encore la pratique d'un exercice physique régulier.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 13 / 06 / 2014

LE DOYEN

A circular blue ink stamp from the Université Joseph Fourier, U.F.R. de Pharmacie, Grenoble. The text 'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER' is at the top, 'U.F.R. DE PHARMACIE' is in the center, and 'GRENOBLE' is at the bottom. A signature in blue ink is written over the stamp.

Pr Christophe RIBUOT

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to Dr Serge Krivobok.

Dr Serge KRIVOBOK

Bibliographie

1. Aide mémoire n°310. WHO. Principales causes de mortalité dans le monde. 2013. Disponible sur internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index.html>
2. World Health Organization. Maladies non transmissibles, profils des pays 2011 - France. 2011. Disponible sur internet : http://www.who.int/nmh/countries/fra_fr.pdf
3. Lambert T. Déficiences et maladies invalidantes: 468 000 personnes touchées par an. *La lettre des études de l'AGEFIPH*. 2007; **7**.
4. Ameli-santé : le site d'information santé de l'Assurance Maladie. L'angine de poitrine (angor). Disponible sur internet : <http://www.ameli-sante.fr/angine-de-poitrine/definition-angine-de-poitrine.html> (Dernière consultation : juin 2014)
5. Bouvenot G., Ducloux G. et al. Pathologie médicale. 3. Paris: Masson; 1995. 500 p.
6. Lagrue G., Maurel A. Tabagisme et maladies vasculaires. EMC - Angéiologie. Elsevier Masson SAS Paris; 2010.
7. Thomas D. Bénéfices cardiovasculaires du sevrage tabagique. *Presse Médicale*. 2009; **38**: 946–52.
8. Nalbone G. Pollution par les particules atmosphériques fines et ultrafines et risque cardiovasculaire. *Médecine Longévité*. 2010; **2**: 22–39.
9. Caulin C, Vidal S. Vidal Recos : recommandations en pratique, 2014 175 stratégies thérapeutiques. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013. Consultation sur internet via compte personnel sur www.univadis.fr.
10. Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française (SNDLF). *Cahiers de nutrition et de diététique* - Hors série 1. 2001; **36** : 1–163.
11. Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2008; **8**: 13.
12. Reinhart KM, Talati R, White CM, Coleman CI. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Res. Rev.* 2009; **22**: 39–48.
13. Olson BH, Anderson SM, Becker MP, Anderson JW, Hunninghake DB, Jenkins DJ, et al. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *J Nutr*. 1997; **127**: 1973–80.
14. Ameli-santé : le site d'information santé de l'Assurance Maladie. Risque cardiovasculaire. Disponible sur internet : <http://www.ameli-sante.fr/risque-cardiovasculaire/definition.html> (Dernière consultation : juin 2014)
15. Shanthi Mendis, Pekka Puska and Bo Norrving. World Health Organization en collaboration avec la World Heart Federation et la World Stroke Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011. Disponible sur internet : http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf?ua=1

16. World Health Organization. Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles en 2010. 2011. Disponible sur internet : http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/fr/index.html
17. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLOS Med.* 2006 ; **3(11)** : 2011-30.
18. World Health Organization. The Atlas of Heart Disease and Stroke. 2004. Disponible sur internet : http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/index.html
19. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mähönen M., Tolonen H., Ruokokoski E. and Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999 ; **353** :1547–57.
20. Wagner A., Arveiler D., Ruidavets J.-B., Cotel D., Bongard V., Dallongeville J., et coll. État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007: l'étude Mona Lisa. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 2008 ; **49** : 483–6.
21. Ait-Oufella H., Mallat Z., Tedgui A.. Physiopathologie de l'athérosclérose. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. 2013. **8(1)**.
22. FNORS. Les maladies cardio-vasculaires dans les régions de France. FNORS; 2006.
23. L'Assurance Maladie en ligne. Ameli.fr. Disponible sur internet : http://www.ameli.fr/assures/votre-caisse-cote-d-or/nos-actions-de-prevention/maladies-cardiovasculaires-j-agis-pour-ma-sante_cote-d-or.php (Dernière consultation : juin 2014)
24. World Health Organization. WHO Study Group on the Classification of Atherosclerotic. Classification des lésions d'athérosclérose : rapport d'un groupe d'étude [réuni à Washington du 7 au 11 octobre 1957]. 1958 ; 22pp.
25. Toussaint J-F, Fuster V. Société française d'athérosclérose. L'athérosclérose : physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques. Paris: Masson; 2003. 776pp..
26. Emmerich J, Bruneval P. L'athérosclérose. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2000. 160pp.
27. Institut de veille sanitaire (INVS). Dossier thématique : Maladies cardio-vasculaires. 2012. Disponible sur internet : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires> (Dernière consultation : juin 2014)
28. Ameli-santé : le site d'information santé de l'Assurance Maladie. L'infarctus du myocarde. 2013. Disponible sur internet : <http://www.ameli-sante.fr/infarctus-du-myocarde/definition-infarctus-du-myocarde.html> (Dernière consultation : juin 2014)
29. OMS. Questions-réponses l'hypertension artérielle. 2013. Disponible sur internet : <http://www.who.int/features/qa/82/fr/index.html> (Dernière consultation : juin 2014)
30. Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen). Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) – Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les

indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire (INVS), Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers; 2007. Disponible sur internet : <http://www.invs.sante.fr/>

31. Meneton P., Ménard J., Bourget-Massari A., Point C., Truffe-Bonnal P. Direction générale de la Santé. PROGRAMME NATIONAL NUTRITION-SANTE. Hypertension Arterielle, alimentation et mode de vie. Etat des lieux et pistes pratiques. 2006.
32. Haïat R, Leroy G, Thomas D. Facteurs de risque cardiovasculaire. Paris: Frison-Roche; 2007. 146pp.
33. Rapport du forum et de la réunion technique OMS. Réduire les apports en sel au niveau des populations. Paris. 2006. Disponible sur internet : <http://www.who.int/dietphysicalactivity/reducingsalt/fr/>
34. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Programme national nutrition santé 2011-2015. 2011. Disponible sur internet http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf (Dernière consultation: juin 2014).
35. Collège des Enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Items 129 et 129 bis – Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention / Dyslipidémies. 2011. Disponible sur internet : <http://www.s fendocrino.org/> (Dernière consultation: juin 2014)
36. Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cottel D, Haas B, et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009; **102**: 293–301.
37. Goldenberg R, Punthakee Z. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can. J. Diabetes.* 2013; **37**: S8–S11.
38. Beck F, Guignard R, Richard J-B, Wilquin J-L, Peretti-Watel P. Premiers résultats du baromètre santé 2010 Evolutions récentes du tabagisme en France. St-Denis INPES. 2010. Disponible sur internet : <http://www.inpes.sante.fr/30000/pdf/Evolutions-recentes-tabagisme-barometre-sante2010.pdf>
39. Benowitz NL. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N. Engl. J. Med.* 1988; **319**: 1318–30.
40. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet.* 2006; **368**: 647–58.
41. Powell JT, Greenhalgh RM. Smoking and factors influencing the outcome of arterial reconstruction. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1992; **81**: 236–41.
42. Priollet P, Mourad J-J, Cacoub P, Lévesque H, Luizy F, Benelbaz J, et al. L'artériopathie des membres inférieurs en médecine générale. Quelle prise en charge ? *J. Mal. Vasc.* 2004; **29**: 249–5.
43. Sauvanier M, Constans J, Skopinski S, Barcat D, Berard A, Parrot F, et al. Les artériopathies des membres inférieurs débutant avant 50 ans. 2008. Disponible sur internet : <http://www.em-consulte.com/en/article/124664>

44. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *B.M.J.* 1989; **298**: 789–94.
45. Société française de Nutrition et de Médecine du sport. Activité physique et santé - Arguments scientifiques, pistes pratiques. 2006. Disponible sur internet : <http://www.sante.gouv.fr/les-syntheses-du-pnns.html>
46. Foubert L. Hyperlipidémies et pilule contraceptive. *Sang Thromb Vaiss.* 1999; **11**: 761–5.
47. Zeller M, Giroud M, Royer C, Benatru I, Besancenot J-P, Rochette L, et al. Pollution de l'air et pathologie athérombotique cardiaque et cérébrale - Epidémiologie. 2008 ; Disponible sur internet : <http://www.em-consulte.com/en/article/102768>
48. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013; **19**: 576–85.
49. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; **472**: 57–63.
50. Le Roy T., Doré J., Gérard P. Microbiote et athérosclérose. Identification d'un nouveau facteur environnemental. *Diabète Obésité.* 2013; **8**: 79.
51. Bureau L. Veille réglementaire — Synthèse et commentaires. *Phytothérapie.* 2008; **6**: 312–5.
52. Direction de la qualité du médicament. Pharmacopée européenne en ligne. [Strasbourg: Conseil de l'Europe]; 2008.
53. Sénat. N°750 rectifié: Proposition de loi visant à créer un diplôme et organiser la profession d'herboriste. 2011. Disponible sur internet : <http://www.senat.fr/leg/pp10-750.html>
54. Décret n°60-679 du 4 juillet 1960 relatif a la vente de plantes servant a la composition de boissons hygiéniques ou d'agrément. 60-679 juillet, 1960.
55. Décret n°79-480 du 15 juin 1979 relatif a la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée. 79-480 juin, 1979.
56. DIRECTIVE 2004/24/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. 30 Avril 2004. Disponible sur internet : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:fr:PDF>
57. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. World Health Organization; 1999. 304p. Disponible sur internet : <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2200e/s2200e.pdf>
58. ESCOP. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Thieme; 2003. 572pp

59. E-Kommission. Liste der Monographien der E-Kommission. Disponible sur internet : <http://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/index.htm>
60. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La Pharmacopée française. Saint-Denis: ANSM; 2012.
1. Dictionnaire Vidal 2014. 90e édition. VIDAL; 2014. 3287pp.
62. Silagy CA, Neil HA. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens*. 1994; **12**: 463–8.
63. Mirunalini S, Krishnaveni M, Ambily V. Effects of raw garlic (*Allium sativum* L.) on hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacologyonline*. 2011; **2**: 968–74.
64. Kumar R, Chhatwal S, Arora S, Sharma S, Singh J, Singh N, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase-lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. *Diab. Metab. Syndr. Obes. Targ. Ther*. 2013; **6**: 49–56.
65. IESV. Le Curcuma. Disponible sur internet (adhérents seulement): <http://www.iesv.org/> (Dernière consultation : juin 2014)
66. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: A randomized controlled trial. *J. Nutr Biochem*. 2014; **25**: 144–50.
67. Sukandar EY, Sudjana P, Sigit JI, Leliqia NPE, Lestari F. Safety of Garlic (*Allium Sativum*) and Turmeric (*Curcuma domestica*) Extract in Comparison with Simvastatin on Improving Lipid Profile in Dyslipidemia Patients. *J. Med Sci*. 2013; **13**: 10–8.
68. Sukandar E, Permana H, Adnyana I, Sigit J, Ilyas R, Hasimun P, et al. Clinical study of turmeric (*Curcuma longa* L.) and Garlic (*Allium sativum* L.) extracts as antihyperglycemic and antihyperlipidemic agent in type-2 diabetes-dyslipidemia patients. *Int. J. Pharmacol*. 2010; **6**: 438–45.
69. Dr Max Rombi. 100 plantes médicinales. Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique 2e édition. 1999.
70. Raynaud J, Blanchet J-M. Prescription et conseil en phytothérapie. Londres Paris New-York Cachan: Éditions Tec & Doc Éditions Médicales internationales; 2005.
71. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC). Assessment report on *Olea europaea* L., folium. European Medicines Agency; 2011. Disponible sur internet : <http://www.emea.europa.eu>
72. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC). Community herbal monograph on *Olea europaea* L., folium. European Medicines Agency; 2011. Disponible sur internet : <http://www.emea.europa.eu>
73. IESV. L'Olivier (*Olea Europaea* L.). Disponible sur internet (adhérents seulement): <http://www.iesv.org/media/mono-olivier.pdf> (Dernière consultation : juin 2014)
74. Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydogan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood

pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother. Res.* 2008 ; **22**: 1239–42.

75. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomed. Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2011; **18**: 251–8.
76. De Bock M, Derraik JGB, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLOS One.* 2013; **8**: e57622.
77. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2. 2004. 358p. Disponible sur internet : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4927e/9.html>
78. IESV. L'aubépine (*Crataegus monogyna* et *oxyacantha* L.). Disponible sur internet (adhérents seulement) : <http://www.iesv.org/media/mono-aubepine.pdf> (Dernière consultation : juin 2014)
79. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.
80. Ghosh SM, Kapil V, Fuentes-Calvo I, Bubb KJ, Pearl V, Milsom AB, et al. Enhanced vasodilator activity of nitrite in hypertension: critical role for erythrocytic xanthine oxidoreductase and translational potential. *Hypertension.* 2013; **61**: 1091–102.
81. Stoclet J-C, Schini-Kerth V. Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. *Ann Pharm Fr.* 2011; **69**: 78–90.
82. Drouet L. « La médecine basée sur les preuves peut-elle déboucher sur deux avis contradictoires ? » Le vin : un toxique ? Ou existe-t-il un bénéfice, en particulier cardiovasculaire, à une consommation régulière et modérée ? *J Mal Vasc.* 2009; **34**: 249–52.
83. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
84. Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, et al. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
85. Collomb V., Mayor M. Le soja, la reine des légumineuses ? [Internet]. Haute école de santé de Genève; 2007. Disponible sur internet : <http://www.heds-ge.ch/diet/encyclopedie/soja05.pdf> (Dernière consultation: juin 2014)
86. Site Internet “Additifs Alimentaires.” E322 - Lécithines. Disponible sur internet: http://www.additifs-alimentaires.net/E322.php?src_reg&nostat#a_src (Dernière consultation: juin 2014)
87. WebMD - Better information. Better health. <http://www.webmd.com/default.htm> (Dernière consultation: juin 2014)

88. Müller U, Weber W, Hoffmann A, Franke S, Lange R, Vieths S. Commercial soybean lecithins: a source of hidden allergens? *Z. Für. Leb.-Forsch A*. 1998; **207**: 341–51.
89. Awazuhara H, Kawai H, Baba M, Matsui T, Komiyama A. Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soybean allergy. *Clin. Exp. Aller.* 1998; **28**: 1559–64.
90. Behr M, Oehlmann J, Wagner M. Estrogens in the daily diet: In vitro analysis indicates that estrogenic activity is omnipresent in foodstuff and infant formula. *Food. Chem. Toxicol.* 2011; **49**: 2681–8.
91. Mourad AM, de Carvalho Pincinato E, Mazzola PG, Sabha M, Moriel P. Influence of soy lecithin administration on hypercholesterolemia. *Cholesterol*. 2010; 2010:824813.
92. European Commission - Health and Consumers. EU Register on nutrition and health claims. <http://ec.europa.eu/>. Disponible sur internet : <http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search&CFID=939387&CFTOKEN=dd0557b6bc37a8b4-250D5D90-F97F-34EC-D31B514E2B6E42C3&jsessionid=9212d7e414db2c9e9ab2681577117e3f465bTR>
93. Bruneton J. *Phytothérapie : les données de l'évaluation*. Paris: Éd. Tec & doc; 2012. 242pp.
94. EurekaSante.fr par VIDAL. Protéines de soja. Disponible sur internet : <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/proteines-soja.html> (Dernière consultation: juin 2014)
95. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N. Engl. J. Med.* 1995; **333**: 276–82.
96. Sacks FM, Lichtenstein A, Horn LV, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy Protein, Isoflavones, and Cardiovascular Health An American Heart Association Science Advisory for Professionals From the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; **113**: 1034–44.
97. Taku K, Umegaki K, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of extracted soy isoflavones alone on blood total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2008; **4**: 1097–103.
98. Xiao CW. Health Effects of Soy Protein and Isoflavones in Humans. *J. Nutr.* 2008; **138**: 1244S–1249S.
99. IESV. L'artichaut. Disponible sur internet : <http://www.iesv.org/media/mono-artichaut1.pdf> (Dernière consultation : juin 2014)
100. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. World Health Organization; 2009. 456p. Disponible sur internet : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf#page=346>
101. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC). Final community herbal monograph on *Cynara scolymus* L., folium. European Medicines Agency; 2011. Disponible sur internet : <http://www.emea.europa.eu>
102. Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.

103. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC). Final Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum. European Medicines Agency; 2013. Disponible sur internet : <http://www.emea.europa.eu>
104. Wei Z, Wang H, Chen X, Wang B, Rong Z, Wang B, et al. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; **63**: 821–7.
105. Health Claims Meeting Significant Scientific Agreement (SSA) > Federal Register 63 FR 8103, February 18, 1998 - Food Labeling: Health Claims; Soluble Fiber From Certain Foods and Coronary Heart Disease, Final Rule.
106. Government of Canada HC. Psyllium Products and Blood Cholesterol Lowering - Nutrition and Health Claims - Food Labelling - Health Canada. 2011. Disponible sur internet: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/label-etiquet/claims-reclam/assess-evalu/psyllium-cholesterol-eng.php>
107. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC). Final assessment report on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum. European Medicines Agency; 2013. Disponible sur internet : <http://www.emea.europa.eu>
108. Hall M, Flinkman T. Do fiber and psyllium fiber improve diabetic metabolism? Consult *Pharm. J. Am. Soc. Consult. Pharm.* 2012; **27**: 513–6.
109. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; **69**: 30–42.
110. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. World Health Organization; 2007. 390p. Disponible sur internet : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf#page=346>
111. Prasanna M. Hypolipidemic effect of fenugreek: A clinical study. *Indian J. Pharmacol.* 2000; **32**: 34–6.
112. Neelakantan N, Narayanan M, de Souza RJ, van Dam RM. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials. *Nutr. J.* 2014; **13**: 7.
113. Ollier C. Le conseil en phytothérapie. 2e édition. Rueil-Malmaison: Éd. Pro-officina; 2011.
114. Goldberg AC, Ostlund Jr RE, Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of Plant Stanol Tablets on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering in Patients on Statin Drugs. *Am. J. Cardiol.* 2006; **97**: 376–9.



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



Thèse soutenue par **Olivier Berthet**

Y a-t-il une place pour la phytothérapie dans la prévention des maladies cardiovasculaires ?

Résumé

Depuis quelques années, les patients recherchent des approches complémentaires, telle que l'utilisation de substances naturelles, y compris dans le cas de pathologies métaboliques ou cardiovasculaires. Face à cet engouement pour le « naturel » à l'officine, le pharmacien est de plus en plus sollicité pour ses conseils et doit être à même de disposer d'un maximum d'arguments pour répondre au plus près des besoins des patients. Il doit notamment veiller à la pertinence scientifique de ses conseils, et bien évidemment à la qualité et à la sécurité des produits qu'il référence. Il est difficile pour la phytothérapie traditionnelle basée sur l'empirisme de trouver sa place dans la pratique clinique. On peut néanmoins se réjouir de voir de plus en plus de publications rigoureuses évaluant les plantes médicinales. Cette phytothérapie, appuyée par des études cliniques, basée sur les évidences (en référence à l'evidence-based medicine ou « médecine factuelle ») a quant à elle le potentiel de trouver sa place dans la pratique clinique s'il est démontré que la plante a une indication fondée. L'ail (*Allium sativum* L.), les feuilles d'olivier (*Olea europaea* L.), l'aubépine (*Crataegus oxyacantha* L.), l'ispaghul (*Plantago Ovata* Forsk.) ou encore l'artichaut (*Cynara scolymus* L.) et le fenugrec (*Trigonella foenum-graecum* L.), entre autres, seront abordés dans ce travail.

Mots clés

Phytothérapie, maladies cardiovasculaires, athérosclérose, hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète de type 2, insuffisance cardiaque.

Jury

Président : M. KRIVOBOK Serge

Membres : Mme DEMEILLIERS Christine

M. MOINARD Christophe

Mme TARRICONE Camille

Date de soutenance

9 juillet 2014

Adresse et contact de l'auteur

Route de la maladière, lieu dit Petit Martenex

74150 RUMILLY

Oliv.berthet@gmail.com